

TECVAYLI[®]
(teclistamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para injeção

10 mg/mL

90 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Agente antineoplásico

Tecvayli®

teclistamabe

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 10 mg/mL de teclistamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 3 mL.

Solução injetável de 90 mg/mL de teclistamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 1,7 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 3 mL contém 30 mg de teclistamabe (10 mg/mL).

Cada frasco-ampola de 1,7 mL contém 153 mg de teclistamabe (90 mg/mL).

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tecvayli® é indicado

- em combinação com o daratumumabe subcutâneo (SC) para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos uma linha de terapia anterior, incluindo um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador.
- em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos uma linha de terapia anterior.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em combinação com daratumumabe SC (MajesTEC-3)

A eficácia de **Tecvayli**[®] em combinação com o daratumumabe SC (Tec-dara) versus o braço controle de daratumumabe, pomalidomida e dexametasona (DPd) ou de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, foi avaliada em um estudo randomizado, aberto e multicêntrico (MajesTEC-3). O estudo incluiu pacientes que receberam previamente de uma a três linhas de terapia anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e lenalidomida. Os pacientes que receberam apenas uma linha de terapia anterior devem ter sido refratários à lenalidomida.

Os pacientes receberam **Tecvayli**[®] administrado por via subcutânea consistindo em doses iniciais de escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg, seguido de um cronograma de dose de tratamento de 1,5 mg/kg semanalmente até a Semana 8, então 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas até a Semana 24, e então 3 mg/kg uma vez a cada quatro semanas depois disso até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O daratumumabe foi administrado por via subcutânea a uma dose de 1800 mg semanalmente na Semana 1 até a Semana 8, e, então, 1800 mg uma vez a cada duas semanas até a Semana 24 e, em seguida, uma vez a cada quatro semanas depois disso, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A dexametasona (ou equivalente) não foi administrada como medicação de pré-tratamento para o daratumumabe após a primeira dose de tratamento de **Tecvayli**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar - Posologia - Adultos (maiores de 18 anos de idade)).

Um total de 587 pacientes foram randomizados: 291 para o braço Tec-Dara e 296 para o braço controle. A randomização foi estratificada pela escolha do investigador de DPd ou DVd, estágio da doença na triagem de acordo com o Sistema Internacional de estadiamento (ISS) (I vs. II vs. III), exposição prévia ao anticorpo monoclonal anti-CD38 (sim vs. não) e número de linhas anteriores de terapia (1 vs. 2 ou 3).

As características basais da doença foram similares entre o braço Tec-Dara e o braço controle. A idade mediana foi de 64 (faixa de variação: 25 a 88) anos sendo 10% com idade ≥ 75 anos; 55% eram do sexo masculino, 65% eram brancos, 6% eram negros ou afro-americanos e 22% eram asiáticos. O ISS foi de 62,5% no Estágio I, 29,5% no Estágio II e 8,0% no Estágio III. Citogenética de alto risco (presença de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) estavam presentes em 35,9% dos pacientes. Adicionalmente, 14% dos pacientes tinham plasmocitomas de tecido mole.

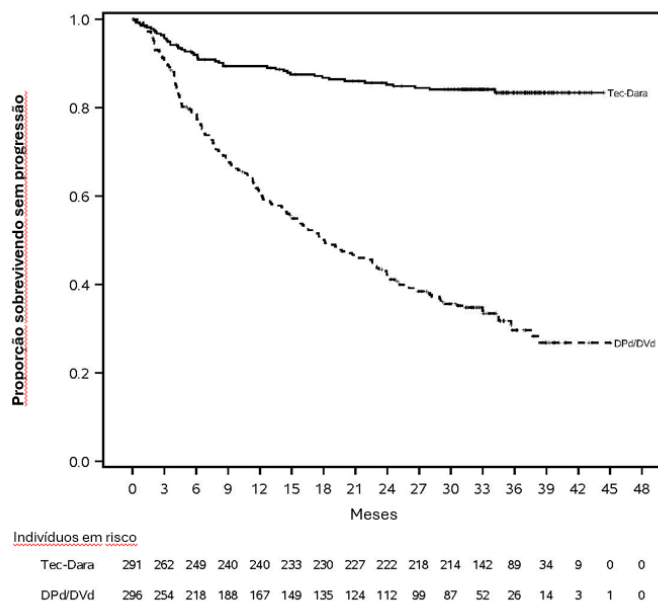
O número mediano de linhas anteriores de terapia foi 2 (faixa de 1 a 3), com 37,8% dos pacientes que receberam uma linha anterior da terapia. Todos os pacientes foram previamente expostos a lenalidomida e a um IP. Adicionalmente, 85,3% dos pacientes eram refratários à sua última linha de terapia e 31,9% eram refratários de classe dupla (refratários a um IP e a um IMiD).

Com uma mediana de acompanhamento de 34,5 meses na população com intenção de tratar (ITT), a análise primária de sobrevida livre de progressão (SLP) em MajesTEC-3 demonstrou uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa no braço Tec-Dara em comparação com o braço controle (HR=0,17; IC de 95%: 0,12, 0,23; valor de $p < 0,0001$), representando uma redução de 83% no risco de progressão da doença ou morte para pacientes no braço Tec-Dara em comparação com o braço controle. A SLP mediana não foi alcançada no braço Tec-Dara e foi de 18,1 meses (IC de 95%: 14,6, 22,8) no braço controle. A taxa de SLP estimada em 36 meses foi de 83,4% (IC de 95%: 78,2, 87,4) no braço Tec-Dara e 29,7% (IC de 95%: 23,6, 36,0) no braço de controle.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no grupo **Tecvayli**[®] em combinação com daratumumabe SC em comparação com o grupo controle na SLP e sobrevida global (SG).

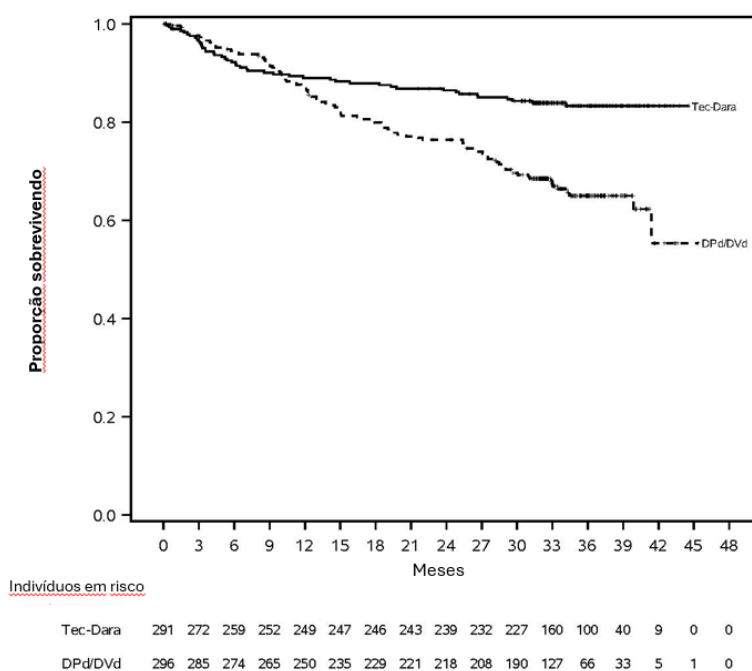
Os resultados de eficácia em pacientes que receberam uma linha anterior de terapia, incluindo um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador, são mostrados na Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

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



Com uma mediana de acompanhamento de 34,5 meses, o MajesTEC-3 demonstrou uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa na sobrevida global (SG) no braço Tec-Dara em comparação com o braço controle (HR=0,46; IC de 95%: 0,32, 0,65; valor de $p < 0,0001$); a SG mediana não foi alcançada no braço Tec-Dara e no braço controle. A taxa de SG estimada em 36 meses foi de 83,3% (IC de 95%: 78,3%, 87,2%) no braço Tec-Dara e 65,0% (IC de 95%: 58,8%, 70,5%) no braço controle.

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



Os resultados de eficácia foram determinados pela avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC) usando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 (consulte a Tabela 1).

Tabela 1 Resultados de Eficácia para o estudo MajesTEC-3

	Braço Tec-Dara (N=291)	Braço controle (N=296)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)^a		
Número de eventos, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Mediana, meses (95% CI)	Não alcançado (NE, NE)	18,10 (14,6, 22,8)
<i>Hazard ratio</i> (IC de 95%) ^b ; valor de p ^c	0,17 (0,12, 0,23); <0,0001	
Taxa de SLP de 24 meses, % (IC de 95%)	85,2 (80,4, 88,9)	42,2 (36,3, 48,0)
Taxa de SLP de 36 meses, % (IC de 95%)	83,4 (78,2, 87,4)	29,7 (23,6, 36,0)
Resposta completa ou melhor (RCr+RC)^a, n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
IC de 95% (%)	(76,9, 86,0)	(26,8, 37,7)
<i>Odds ratio</i> (95% CI) ^d ; valor de p ^e	9,56 (6,47, 14,14); <0,0001	
Taxa de resposta global (TRG: RCr + RC + RPMB + RP)^a, n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
IC de 95% (%)	(84,8, 92,4)	(70,0, 80,1)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%) ^d ; valor de p ^e	2,65 (1,68, 4,18); <0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr), n (%)	225 (77,3)	69 (23,3)
Resposta completa (RC), n (%)	13 (4,5)	26 (8,8)
Resposta parcial muito boa (RPMB), n (%)	14 (4,8)	74 (25,0)
Resposta parcial (RP), n (%)	7 (2,4)	54 (18,2)
DRM negativa^{f,g}, n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
IC de 95% (%)	(52,2, 64,4)	(12,8, 22,1)
<i>Odds ratio</i> (IC de 95%) ^d ; valor de p ^h	6,78 (4,53, 10,15); <0,0001	
Sobrevida global (SG)^a		
Número de eventos, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Mediana, meses (IC de 95%)	Não alcançado (NE, NE)	Não alcançado (41,40, NE)
<i>Hazard ratio</i> (IC de 95%) ^b ; valor de p ^c	0,46 (0,32, 0,65); <0,0001	
Taxa de SG de 24 meses % (IC de 95%)	86,5 (81,9, 90,0)	76,4 (71,1, 80,9)
Taxa de SG de 36 meses % (IC de 95%)	83,3 (78,3, 87,2)	65,0 (58,8, 70,5)

IC=intervalo de confiança; NE= Não estimado; NR=Não alcançado; DRM = Doença residual mínima; Braço controle= DPd ou DVd

Duração mediana de acompanhamento = 34,5 meses

^a Com base no conjunto de análise de intenção de tratar

^b Modelo de risco proporcional de Cox estratificado. Para todas as análises estratificadas, a estratificação foi baseada no estadiamento ISS (I vs. II ou III) e no número de linhagens anteriores (1 vs. 2 ou 3), conforme randomizado

^c Teste log-rank estratificado

^d Estimativa de Mantel-Haenszel da razão de chances comum para tabelas estratificadas é usada

^e Teste de Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared

^f Com base no conjunto de análise primária de sequenciamento de próxima geração (NGS) de DRM, definido como todos os pacientes randomizados no estudo, exceto aqueles recrutados na China.

^g Com base em um limiar de 10⁻⁵ usando um ensaio de sequenciamento de próxima geração (clonoSEQ)

^h Teste exato de Fisher

Em respondedores, o tempo mediano até a resposta foi de 1,2 meses (faixa de variação: 0,9 a 25,0 meses) no braço Tec-Dara e 1,2 meses (faixa de variação: 0,7 a 6,3 meses) no braço controle. A duração mediana da resposta não foi alcançada no braço Tec-Dara e foi de 23,5 meses (IC de 95%: 19,8, 29,9) no braço controle.

Os resultados da escala de sintomas totais do Questionário de Sintomas e Impacto do Mieloma Múltiplo (MySim-Q), um questionário de resultados relatados pelo paciente avaliando a gravidade da dor, neuropatia, fadiga, sintomas digestivos e cognitivos demonstraram um atraso estatisticamente significativo na piora dos sintomas com o braço Tec-Dara em comparação com o braço controle (HR= 0,50; IC de 95%: 0,34 50, 0,72; valor de p =0,0002), representando uma redução de 50% no risco de agravamento dos sintomas na pontuação total de sintomas MySim-Q com o braço Tec-Dara em comparação com o braço de controle. O tempo mediano até uma piora sustentada dos sintomas de mieloma múltiplo não foi atingido no braço Tec-Dara e foi de 39,9 meses no braço controle.

Monoterapia (MajesTEC-9)

A eficácia da monoterapia com **Tecvayli**[®] em comparação com o braço controle contendo pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) ou carfilzomibe e dexametasona (Kd) em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário foi avaliada em um estudo randomizado, aberto e multicêntrico (MajesTEC-9). O estudo incluiu pacientes que haviam recebido previamente de uma a três linhas de terapia, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD38 e lenalidomida.

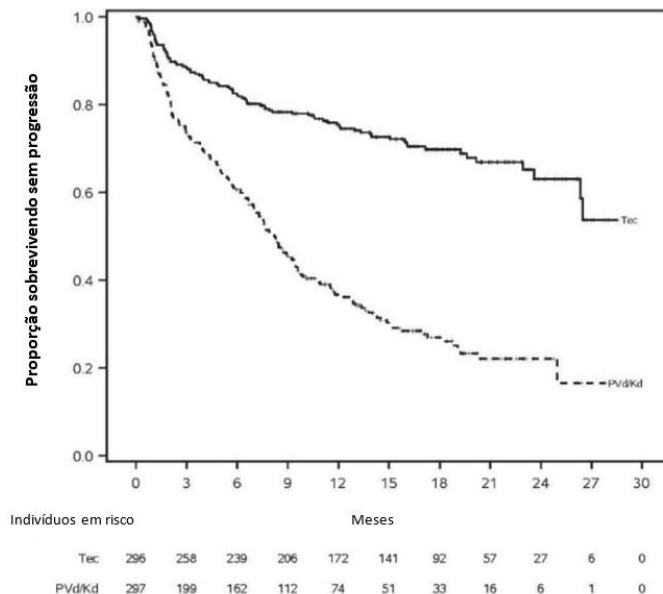
Os pacientes receberam **Tecvayli**[®] administrado por via subcutânea, consistindo em doses iniciais de escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg, seguidas por um esquema de dose de tratamento de 1,5 mg/kg semanalmente até a Semana 8, depois 3 mg/kg a cada duas semanas até a Semana 24, e então 3 mg/kg a cada quatro semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes que atingiram uma resposta parcial muito boa ou melhor puderam alterar para administração a cada quatro semanas antes da Semana 25 (ver 8. Posologia e Modo de Usar).

Um total de 593 pacientes foi randomizado: 296 para o braço **Tecvayli**[®] e 297 para o braço controle. A randomização foi estratificada pela escolha do investigador (PVd ou Kd), estágio da doença ao rastreamento conforme o International Staging System (ISS) (I vs II/III), número de linhas de terapia prévias (1 vs 2 ou 3) e refratariedade ao anticorpo monoclonal anti-CD38 (sim vs não). As características basais da doença foram semelhantes entre os braços **Tecvayli**[®] e controle. A idade mediana foi de 70 anos (intervalo de 34 a 86), com 29% dos pacientes com ≥ 75 anos; 51% eram do sexo masculino; 65% eram brancos, 3,4% eram negros ou afro-americanos e 20% eram asiáticos. O ISS foi 57% em Estágio I, 28% em Estágio II e 15% em Estágio III. Citogenética de alto risco (presença de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) estava presente em 35% dos pacientes. Adicionalmente, 20% apresentavam plasmocitomas de tecido mole.

O número mediano de linhas de terapia prévias foi 2 (intervalo: 1–3), com 22% dos pacientes tendo recebido apenas 1 linha prévia. Todos os pacientes haviam sido expostos previamente à lenalidomida e a um anticorpo monoclonal anti-CD38. Além disso, 92% dos pacientes eram refratários à última linha de tratamento, 85% eram refratários a anticorpos monoclonais anti-CD38 e 80% eram refratários à lenalidomida.

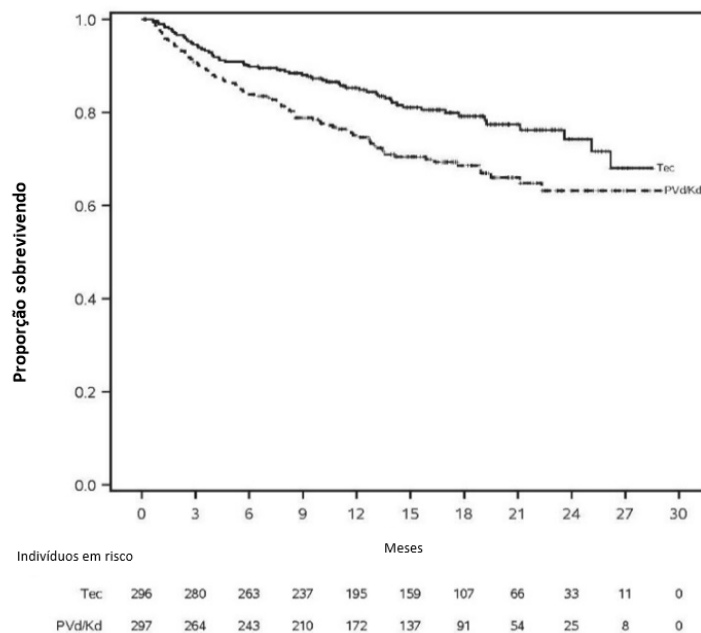
Com um seguimento mediano de 17 meses na população de intenção de tratar (ITT), a análise primária de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no MajesTEC-9 demonstrou uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente relevante no braço **Tecvayli**[®] em comparação com o braço controle (HR = 0,29; IC 95%: 0,23; 0,38; $p < 0,0001$), representando uma redução de 71% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com **Tecvayli**[®] em comparação ao controle. A mediana de SLP não foi atingida no braço **Tecvayli**[®], e foi de 8 meses (IC 95%: 7,03; 9,36) no braço controle. A taxa estimada de SLP em 18 meses foi de 70% (IC 95%: 63,7; 75,1) no braço **Tecvayli**[®] e 27% (IC 95%: 21,1; 33,0) no braço controle.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP no estudo MajesTEC-9



Com um seguimento mediano de 17 meses, o MajesTEC-9 demonstrou uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente relevante na sobrevida global (SG) no braço **Tecvayli**[®] em comparação ao braço controle (HR = 0.60; IC 95%: 0,43; 0,83; p = 0,0020); a mediana de SG não foi atingida em nenhum dos braços. A taxa estimada de SG aos 18 meses foi de 79% (IC 95%: 73,5%; 83,8%) no braço **Tecvayli**[®] e 69% (IC 95%: 62,4%; 74,0%) no braço controle.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SG no estudo MajesTEC-9



Os resultados de eficácia foram determinados pela avaliação do Comitê Independente de Revisão (IRC), utilizando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 (ver Tabela 2).

Tabela 2: Resultados de Eficácia para o estudo MajesTEC-9

	Braço Tecvayli® (N=296)	Braço Controle (N=297)
Sobrevida livre de progressão (SLP)^a		
Número de eventos, n (%)	88 (29,7)	191 (64,3)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (26,35, NE)	8,21 (7,03, 9,36)
Razão de risco (IC 95%) ^b ; valor de p ^c	0,29 (0,23, 0,38); <0,0001	
Taxa de SLP em 12 meses, % (IC 95%)	75,4 (70,0, 80,1)	36,7 (30,8, 42,6)
Taxa de SLP em 18 meses, % (IC 95%)	69,8 (63,7, 75,1)	26,9 (21,1, 33,0)
Resposta completa ou melhor (RCr + RC)^a, n (%)	195 (65,9)	50 (16,8)
IC 95% (%)	(60,2, 71,3)	(12,8, 21,6)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^d ; valor de p ^e	10,42 (6,89, 15,76); <0,0001	
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCr + RC + VGPR)^a, n (%)	237 (80,1)	108 (36,4)
IC 95% (%)	(75,1, 84,5)	(30,9, 42,1)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^d ; valor de p ^e	6,98 (4,80, 10,16)	
Sobrevida global (SG)^a		
Número de eventos, n (%)	60 (20,3)	88 (29,6)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Razão de risco (IC 95%) ^b ; valor de p ^c	0,60 (0,43, 0,83); 0,0020	
Taxa de SG em 12 meses, % (IC 95%)	85,3 (80,6, 88,9)	74,6 (69,1, 79,4)
Taxa de SG em 18 meses, % (IC 95%)	79,2 (73,5, 83,8)	68,6 (62,4, 74,0)

CI = intervalo de confiança; NE = não estimável; NR = não alcançado; Braço controle = PVD ou Kd

Duração mediana do seguimento = 17,3 meses

^a Baseado no conjunto de análise com intenção de tratar.

^b Modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. Para todas as análises estratificadas, a estratificação foi baseada na escolha do investigador (PVD vs Kd), estágio ISS (I vs II/III), número de linhas prévias (1 vs 2/3) e refratariedade a anticorpo monoclonal anti-CD38 (sim vs não), conforme randomização.

^c Teste estratificado de log-rank.

^d Estimativa Mantel-Haenszel da razão de riscos comum para tabelas estratificadas.

^e Teste Qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

Entre os pacientes que responderam, o tempo mediano para resposta foi de 1,2 meses (intervalo: 0,9 a 7,9 meses) no braço **Tecvayli®** e 1,15 meses (intervalo: 0,7 a 11,1 meses) no braço controle. A duração mediana da resposta não foi alcançada no braço **Tecvayli®**, e foi de 13,4 meses (IC 95%: 10,4; 17,3) no braço controle. O tempo mediano para VGPR ou melhor foi de 2,96 meses (intervalo: 1,0 a 17,7 meses) no braço **Tecvayli®** e 2,46 meses (intervalo: 0,7 a 20,9 meses) no braço controle.

Resultados do Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIM-Q) – escala total de sintomas, um questionário de relato do paciente que avalia severidade de dor, neuropatia, fadiga, sintomas digestivos e cognitivos – demonstraram atraso estatisticamente significativo na piora dos sintomas no braço **Tecvayli®** em comparação ao braço controle (HR = 0,50; IC 95%:

0,36; 0,71; $p < 0,0001$), representando uma redução de 50% no risco de piora dos sintomas na pontuação total do MySIm-Q com **Tecvayli**® em comparação com o controle. O tempo mediano até piora sustentada dos sintomas do mieloma múltiplo não foi alcançado no braço **Tecvayli**® e foi de 19 meses no braço controle.

Monoterapia (MajesTEC-1)

A eficácia de **Tecvayli**® em monoterapia foi avaliada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário em um estudo de fase 1/2 de braço único, aberto, multicêntrico (MajesTEC-1). O estudo incluiu pacientes que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O estudo excluiu pacientes que sofreram AVC ou convulsão nos últimos 6 meses e pacientes com pontuação de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 , leucemia de células plasmáticas, envolvimento ativo do SNC conhecido ou sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo, ou história ativa ou documentada de doença autoimune com exceção de vitiligo, diabetes tipo 1 e tireoidite autoimune prévia.

Os pacientes receberam doses iniciais de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de **Tecvayli**® administradas por via subcutânea, seguidas pela dose de tratamento de **Tecvayli**® de 1,5 mg/kg, administradas por via subcutânea uma vez por semana a partir daí, e até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os pacientes que tiveram uma resposta completa (CR) ou melhor por um período mínimo de 6 meses foram elegíveis para reduzir a frequência de administração para 1,5 mg/kg por via subcutânea a cada duas semanas até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver item 8. Posologia e modo de usar).

A duração mediana entre a dose para escalonamento 1 e a dose para escalonamento 2 foi de 2,9 (intervalo: 2-7) dias. A duração mediana entre a dose para escalonamento 2 e a dose de tratamento inicial foi de 3,1 (intervalo: 2-9) dias. Os pacientes foram hospitalizados para monitoramento por pelo menos 48 horas após a administração de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**®.

A população de eficácia incluiu 165 pacientes. A idade mediana foi de 64 anos (intervalo: 33-84) com 15% dos indivíduos ≥ 75 anos de idade; 58% eram do sexo masculino; 81% eram brancos, 13% eram negros, 2% eram asiáticos. O International Staging System (ISS) no início do estudo era de 52% no Estágio I, 35% no Estágio II e 12% no Estágio III. Citogenética de alto risco (presença de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)) estava presente em 26% dos pacientes. Dezesete por cento dos pacientes apresentavam plasmocitomas extramedulares.

A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até a inscrição foi de 6 (intervalo: 0,8-22,7) anos. O número mediano de terapias anteriores foi 5 (intervalo: 2-14), com 23% dos pacientes que receberam 3 terapias anteriores. Oitenta e dois por cento dos pacientes receberam previamente transplante autólogo de células-tronco e 4,8% dos pacientes receberam transplante alogênico prévio. Setenta e oito por cento dos pacientes eram triplo-refratários (refratário ao inibidor de proteassoma, a um agente imunomodulador e a um anticorpo monoclonal anti-CD38).

Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta global, conforme determinado pela avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC), usando os critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 (ver Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de Eficácia para o estudo MajesTEC-1

	Todos os pacientes tratados (N = 165)
Taxa de resposta global (TRG: RCr + RC + RPMB + RP), n (%)	104 (63,0%)
IC de 95% (%)	(55,2%, 70,4%)
Resposta completa rigorosa (RCr)	54 (32,7%)

Resposta completa (RC)	11 (6,7%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	32 (19,4%)
Resposta parcial (RP)	7 (4,2%)
Duração da Resposta (DOR) (meses)	
Número de respondedores	104
DOR (Meses): Mediana (IC de 95%)	18,4 (14,9, NE) ¹
Tempo até a Primeira Resposta (meses)	
Número de respondedores	105
Mediana	1,2
Faixa	(0,2; 5,5)
Taxa de DRM² negativa em todos os pacientes tratados, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
IC de 95% (%)	(20,1%, 34,1%)
Taxa de DRM^{2,3} negativa em pacientes que atingiram RC ou RCr, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
IC de 95% (%)	(33,7%, 59,0%)

¹ NE = não estimável

² A taxa de DRM (Doença Residual Mínima) negativa é definida como a proporção de participantes que atingiram o status DRM negativo (em 10^{-5}) em qualquer ponto de tempo após a dose inicial e antes da progressão da doença (PD) ou terapia anti-mieloma subsequente.

³ Somente avaliações DRM (limiar de teste 10^{-5}) dentro de 3 meses após alcançar RC/RCr até morte/progressão/terapia subsequente (exclusiva) são consideradas.

Os resultados de uma análise de eficácia atualizada após um acompanhamento médio de 30,6 meses entre os respondedores (n=104) mostraram uma proporção maior de pacientes com RC (7,3%) e RCr (38,8%) em comparação com a análise primária. As taxas de negatividade de DRM também aumentaram em todos os pacientes tratados (29,1%) e nos pacientes que atingiram RC ou RCr (51,3%). A mediana de DOR foi de 24,0 (17,0, NE) meses.

A mediana de acompanhamento após a mudança de esquema foi de 12,6 (variação: 1,0 a 24,7) meses em pacientes que mudaram para 1,5 mg/kg por via subcutânea a cada duas semanas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O teclistamabe é um anticorpo biespecífico IgG4-PAA completo que tem como alvo o receptor CD3, expresso na superfície de células T e o antígeno de maturação de células B (BCMA), que é expresso na superfície das células da linhagem B de mieloma múltiplo malignas, bem como células B em estágio avançado e células plasmáticas. Com os seus duplos sítios de ligação, o teclistamabe é capaz de fazer com que células T CD3+ fiquem em estreita proximidade com células BCMA+, resultando em ativação de células T e subsequentes lise e morte de células BCMA+, que é mediado pela secreção de perforina e várias granzimas

armazenadas nas vesículas secretórias das células T citotóxicas. Esse efeito ocorre sem consideração da especificidade de receptores de células T ou dependência de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de Classe I na superfície das células apresentadoras de antígenos.

Efeitos farmacodinâmicos

Dentro do primeiro mês de tratamento com teclistamabe, foram observadas ativação e redistribuição de células T, redução de células B e indução de citocinas séricas.

Dentro de um mês, a maioria dos respondedores apresentou redução no BCMA solúvel e uma maior redução no BCMA solúvel foi observada em pacientes com respostas mais profundas ao teclistamabe.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antidrogas nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos antidrogas em outros estudos, incluindo os de teclistamabe ou de outros produtos com teclistamabe. Entre os pacientes tratados com **Tecvayli**[®] subcutâneo em várias dosagens, anticorpos anti-teclistamabe foram desenvolvidos em 4/527 (0,8%) dos pacientes que receberam monoterapia (por até 41 meses) e em 2/379 (0,5%) dos pacientes que receberam terapia de combinação com daratumumabe SC (por até 43 meses). Devido à baixa ocorrência de anticorpos antidrogas, o efeito desses anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e/ou eficácia dos produtos de teclistamabe é desconhecido.

Efeito sobre o intervalo QT/QTc e a eletrofisiologia cardíaca

Com a dose de tratamento recomendada de **Tecvayli**[®], não foi observado nenhum prolongamento do QTc clinicamente relevante.

Propriedades Farmacocinéticas

As C_{max} e C_{avg} de teclistamabe após a primeira dose subcutânea de 1,5 mg/kg de **Tecvayli**[®] aumentam proporcionalmente ao longo de um intervalo de dosagem de 0,08 mg/kg a 3 mg/kg em monoterapia.

As características farmacocinéticas de teclistamabe foram consistentes, seja usado como monoterapia ou em combinação com daratumumabe SC. O C_{max} , C_{trough} e C_{avg} de teclistamabe são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos de teclistamabe para a dose recomendada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário

	C_{max}	C_{trough}	C_{avg} (ug/mL)
Primeira dose de 1,5 mg/kg	5,84 (58,9%)	5,21 (66,5%)	4,51 (59,4%)
Fim da administração semanal de 1,5 mg/kg ^a	17,2 (56,7%)	15,0 (66,6%)	16,2 (59,2%)
Fim da administração quinzenal de 3,0 mg/kg ^b	27,0 (56,6%)	17,3 (90,3%)	23,3 (64,1%)

Estado de equilíbrio da administração de 3,0 mg/kg a cada 4 semanas (Q4W) ^c	18,3 (53,4%)	4,89 (164%)	12,2 (68,3%)
--	--------------	-------------	--------------

C_{avg} = concentração sérica média de teclistamabe durante um intervalo de dose; C_{max} = concentração sérica máxima de teclistamabe; C_{trough} = concentração sérica de teclistamabe antes da próxima dose; **Q4W** = administração a cada 4 semanas

^a Exposição referente à 7ª dose semanal

^b Exposição referente à 8ª dose quinzenal

^c Exposição em estado de equilíbrio referente à 5ª dose Q4W

Nota: Os dados são apresentados como média geométrica (CV %).

Absorção

A biodisponibilidade média de teclistamabe foi de 72% após a administração subcutânea de **Tecvayli**[®]. A mediana (faixa) de T_{max} de teclistamabe após a primeira dose de tratamento de 1,5 mg/kg de **Tecvayli**[®] em monoterapia foi de 139.horas

Distribuição

O volume médio (coeficiente de variação [CV]%) de distribuição de teclistamabe foi de 5,63 L (29%).

Eliminação

A depuração de teclistamabe diminui ao longo do tempo. A média geométrica da depuração (CV%) no período basal e no estado de equilíbrio foi de 0,898 L/dia (86%) e 0,434 L/dia (67%), respectivamente. A meia-vida terminal média ($\pm DP$) no estado de equilíbrio de **Tecvayli**[®] foi de $26,7 \pm 8,8$ dias.

Populações específicas

Não houve diferenças clinicamente significativas na exposição ao teclistamabe com base na idade (24 a 84 anos), sexo, raça (branca, negra ou afro-americana), etnia (hispânica/latina, não hispânica/latina), insuficiência renal leve ou moderada (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] pelo método de Modificação da Dieta na Doença Renal [MDRD]: 30 a 89 mL/min), ou insuficiência hepática leve (bilirrubina total menor ou igual ao limite superior do normal [LSN] com AST superior ao LSN ou bilirrubina total superior a 1 a 1,5 vezes o LSN com qualquer AST). Os efeitos da insuficiência renal grave (eGFR inferior a 30 mL/min) ou insuficiência hepática moderada a grave (bilirrubina total superior a 1,5 vezes o LSN com qualquer AST) na exposição de teclistamabe são desconhecidos.

Peso corporal

O volume de distribuição e o clearance do teclistamabe aumentam com o aumento do peso corporal (37,6 kg a 164 kg), sustentando a utilização de dose baseada no peso.

Estudos de interação medicamentosa

Não foram conduzidos estudos clínicos avaliando o potencial de interação medicamentosa do teclistamabe.

Informações Não Clínicas

Com base na expressão de BCMA, o teclistamabe se direciona especificamente a células BCMA⁺, dessa maneira reduz potenciais efeitos em outras linhagens celulares.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foi realizado nenhum estudo de genotoxicidade ou carcinogenicidade para avaliar o potencial carcinogênico ou genotóxico do teclistamabe.

Toxicologia Reprodutiva

Não foi conduzido nenhum estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais para avaliar os potenciais efeitos do teclistamabe.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos do teclistamabe sobre a fertilidade em machos ou fêmeas. No estudo de toxicidade de doses repetidas de 5 semanas em macacos *cynomolgus*, não houve nenhum efeito notável nos órgãos reprodutores de machos e fêmeas com doses de até 30 mg/kg/semana (aproximadamente 22 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na exposição AUC) por via intravenosa por cinco semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Tecvayli**[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao teclistamabe ou a qualquer um dos componentes na formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

Tecvayli[®] pode causar síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo reações com risco de vida ou fatais (ver item 9. Reações Adversas).

Nos estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), a SLC ocorreu em 65% dos pacientes que receberam **Tecvayli**[®] na dosagem recomendada, com SLC de Grau 1 ocorrendo em 47% dos pacientes, Grau 2 em 17% e Grau 3 em 0,4%. A SLC recorrente ocorreu em 27% dos pacientes. A maioria dos pacientes apresentou SLC durante o primeiro esquema de dosagem para escalonamento (dose para escalonamento 1 (36%), dose para escalonamento 2 (33%) ou a dose inicial de tratamento (21%). A primeira ocorrência de SLC aconteceu após doses subsequentes de **Tecvayli**[®] em 2% dos pacientes. O tempo mediano até ao início da SLC foi de 2 (intervalo: 1 a 9) dias após a dose mais recente com uma duração mediana de 2 (intervalo: 1 a 22) dias.

Os sinais e sintomas clínicos da SLC incluíram, mas não se limitaram a, febre, hipóxia, calafrios, hipotensão, taquicardia sinusal, dor de cabeça e elevação das enzimas hepáticas (elevação de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase).

Inicie a terapia de acordo com o cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**[®] para reduzir o risco de SLC (ver item 8.

Posologia e modo de usar). Administre medicamentos pré-tratamento para reduzir o risco da SLC e monitore os pacientes após a administração de **Tecvayli**® (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Ao primeiro sinal da SLC, avalie imediatamente o paciente para internação. Administre cuidados de suporte com base na gravidade e considere o manejo adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais, incluindo tocilizumabe e/ou corticosteroides. O uso de fatores de crescimento mieloide, particularmente fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), tem o potencial de exacerbar a SLC, por isso, seu uso deve ser evitado durante a SLC. Suspenda ou descontinuar permanentemente **Tecvayli**® com base na gravidade (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Classificação ASTCT

A definição e graduação da Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) utilizada nesta bula seguem os critérios estabelecidos pela American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). As condutas de manejo apresentadas devem ser aplicadas de acordo com tais critérios.

Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)

Tecvayli® pode causar Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS) grave, potencialmente fatal ou com risco de vida (ver item 9. Reações adversas).

Nos estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), ICANS foi relatado em 3,4% dos pacientes que receberam **Tecvayli**® na dosagem recomendada, sendo que ICANS de Grau 3 ou 4 ocorreram em 0,2% dos pacientes (ver item 9. Reações adversas). A mediana de tempo para o início do ICANS foi de 3 (intervalo: 2 a 11) dias após a dose mais recente, com uma duração mediana de 2 (intervalo: 1 a 20) dias. As manifestações clínicas mais frequentes da ICANS relatadas foram estado de confusão e disgrafia. O início da ICANS pode ser concomitante com a SLC, após a resolução da SLC ou na ausência da SLC.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de ICANS durante o tratamento. Ao primeiro sinal de ICANS, avalie imediatamente o paciente e forneça terapia de suporte com base na gravidade. Suspenda ou descontinuar permanentemente **Tecvayli**® com base na gravidade de acordo com as recomendações e considerar o manejo adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Devido ao potencial de ICANS, os pacientes que recebem **Tecvayli**® correm o risco de depressão do nível de consciência (ver item 9. Reações Adversas). Aconselhe os pacientes a se absterem de dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas após a conclusão do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**® e no caso de aparecimento de qualquer sintoma de ICANS até a resolução de ICANS (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Classificação ASTCT

A definição e graduação da Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS) seguem a classificação da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). O manejo recomendado nesta bula deve ser aplicado conforme a avaliação de gravidade segundo esses critérios.

Hepatotoxicidade

Tecvayli® pode causar hepatotoxicidade, incluindo fatalidades. Em MajesTEC-1, houve um caso fatal de insuficiência hepática. Em pacientes que receberam **Tecvayli**® na dosagem recomendada nos estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), aspartato aminotransferase (AST) elevada ocorreu em 46% dos pacientes, com elevações de Grau 3 ou 4 em 2,8%. Alanina aminotransferase (ALT) elevada ocorreu em 45% dos pacientes, com elevações de Grau 3 ou 4 em 3,5%. Ocorreu aumento da

bilirrubina total em 9,2% dos pacientes com elevações de Grau 3 ou 4 em 0,5%. A elevação das enzimas hepáticas pode concomitante ou não à SLC.

Monitore as enzimas hepáticas e a bilirrubina no início e durante o tratamento conforme clinicamente indicado. Suspenda **Tecvayli**[®] ou considere a descontinuação permanente de **Tecvayli**[®] com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar). **Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática no início e durante o tratamento.**

Infecções

Tecvayli[®] pode causar infecções graves, com risco de vida ou fatais. Em pacientes que receberam **Tecvayli**[®] na dosagem recomendada nos ensaios clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), infecções graves, incluindo infecções oportunistas, ocorreram em 42% dos pacientes, com infecções de Grau 3 ou 4 em 45% dos pacientes, e infecções fatais em 5% (ver item 9. Reações Adversas).

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento com **Tecvayli**[®] e trate adequadamente. Administre antimicrobianos profiláticos de acordo com as diretrizes locais (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Suspenda **Tecvayli**[®] ou considere a descontinuação permanente de **Tecvayli**[®] com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Monitore os níveis de imunoglobulina antes e durante o tratamento com **Tecvayli**[®] e administre imunoglobulina subcutânea ou intravenosa (IVIG) mensalmente durante todo o tratamento com **Tecvayli**[®], considerando o início da administração antes da primeira dose de escalonamento para manter os níveis séricos >400 mg/dL (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), que pode ser fatal, também foi relatada em pacientes que recebem **Tecvayli**[®] (ver item 9. Reações Adversas). Monitore qualquer início novo ou alterações nos sinais ou sintomas neurológicos preexistentes. Se a LMP for suspeitada, interrompa o tratamento com **Tecvayli**[®] e inicie os testes diagnósticos apropriados. Interrompa o uso de **Tecvayli**[®] se a LMP for confirmada.

Reativação do Vírus da Hepatite B

Reativação do vírus da hepatite B pode ocorrer em pacientes tratados com medicamentos dirigidos contra células B e, em alguns casos, pode resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e óbito.

Pacientes com evidências de sorologia positiva para HBV devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e laboratoriais de reativação do HBV enquanto estiverem recebendo **Tecvayli**[®] e por pelo menos seis meses após o final do tratamento.

Em pacientes que desenvolverem reativação do HBV enquanto estiverem recebendo **Tecvayli**[®], suspenda o tratamento com **Tecvayli**[®] conforme indicado na tabela 7 e maneje de acordo com as diretrizes institucionais locais (ver item 8. Posologia e modo de usar – Modificações posológicas).

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia foi relatada em pacientes recebendo **Tecvayli**[®] (ver item 9. Reações Adversas).

Monitore os níveis de imunoglobulinas durante o tratamento com **Tecvayli**[®] e trate com terapia de imunoglobina subcutânea ou intravenosa (IVIG) para manter os níveis séricos acima de 400 mg/dl. Precauções para infecção, e antimicrobianos, incluindo, profilaxia com antibiótico ou antiviral devem ser usadas de acordo com as diretrizes institucionais locais.

Vacinas

A resposta imunológica a vacinas pode ser reduzida enquanto o **Tecvayli**[®] estiver sendo administrado.

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com **Tecvayli**[®] não foi estudada. A administração de vacinas de vírus vivos não é recomendada por pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o tratamento.

Neutropenia

Tecvayli[®] pode causar neutropenia e neutropenia febril. Em pacientes que receberam **Tecvayli**[®] na dosagem recomendada nos ensaios clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), ocorreu redução na contagem de neutrófilos em 87% dos pacientes, com ocorrências de Grau 3 ou 4 em 66%. Neutropenia febril ocorreu em 4,5% dos pacientes (ver item 9. Reações Adversas).

Monitore contagens de todas as células sanguíneas no início e periodicamente durante o tratamento e forneça cuidados de suporte de acordo com as diretrizes institucionais locais.

Monitore pacientes com neutropenia quanto a sinais de infecção.

Suspenda **Tecvayli**[®] com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Reação de exacerbação do tumor (“flare” tumoral)

Foi relatado reação de exacerbação do tumor (“flare” tumoral) em pacientes que receberam **Tecvayli**[®]. As manifestações incluíram dor localizada e sintomas de compressão nervosa e medular devido ao aumento transitório do tumor. O “flare” tumoral não implica falha no tratamento nem progressão do tumor. Recomenda-se monitoramento e avaliação do “flare” tumoral em pacientes tratados com **Tecvayli**[®] devendo essa condição ser manejada conforme indicação clínica.

Hipersensibilidade e outras reações da administração

Tecvayli[®] pode causar reações sistêmicas relacionadas à administração e reações locais no local da injeção.

Reações Sistêmicas

Em pacientes que receberam **Tecvayli**[®] na dose recomendada nos estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), 2,3% dos pacientes apresentaram reações sistêmicas relacionadas à administração, que incluíram pirexia, prurido, erupção cutânea e náusea.

Reações Locais

Em pacientes que receberam **Tecvayli**[®] na dose recomendada nos estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada; N=739), reações no local da injeção ocorreram em 37% dos pacientes, com reações de Grau 1 no local da injeção em 29% e Grau 2 em 7%. Suspenda **Tecvayli**[®] ou considere a descontinuação permanente de **Tecvayli**[®] com base na gravidade (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em razão do potencial para ICANS, pacientes que recebem **Tecvayli**[®] estão em risco de nível diminuído de consciência. Os pacientes devem evitar dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas depois de concluir o cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**[®] e no caso de novo aparecimento de quaisquer sintomas neurológicos até a resolução da toxicidade neurológica (tabela 5 e 6) (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Tecvayli**[®] em mulheres grávidas ou dados em animais para avaliar o risco do **Tecvayli**[®] na gravidez. Sabe-se que a IgG humana atravessa a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Portanto, o teclistamabe tem o potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O **Tecvayli**[®] não é recomendado para mulheres que estiverem grávidas. O **Tecvayli**[®] está associado a hipogamaglobulinemia; portanto, deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulinas em recém-nascidos de mães tratadas com **Tecvayli**[®].

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o teclistamabe é excretado no leite humano ou animal, se afeta bebês amamentados ou afeta a produção de leite. Em razão do potencial para reações adversas graves do **Tecvayli**[®] em bebês amamentados, aconselhe as pacientes a não amamentar durante o tratamento com **Tecvayli**[®] e por pelo menos cinco meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Exames de gravidez

No caso de mulheres com potencial para engravidar deve-se verificar se estão grávidas antes do início do tratamento com **Tecvayli**[®].

Contracepção

Aconselhe mulheres com potencial reprodutivo a usar um método de contracepção eficaz durante o tratamento e por cinco meses após a dose final de **Tecvayli**[®].

Aconselhe pacientes do sexo masculino com uma parceira do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar um método de contracepção eficaz durante o tratamento e por três meses após a última dose de **Tecvayli**[®].

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito do **Tecvayli**[®] sobre a fertilidade. Os efeitos do **Tecvayli**[®] sobre a fertilidade de machos e fêmeas não foram avaliados em estudos em animais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa com o **Tecvayli**[®].

A liberação inicial de citocinas associada ao início do tratamento com **Tecvayli**[®] pode suprimir enzimas do CYP450. Com base na modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPK), prevê-se que o maior risco de interação medicamentosa seja a partir do início do cronograma de dose de escalonamento de **Tecvayli**[®] até 7 dias após a primeira dose de tratamento ou durante um evento de SLC. Durante este período de tempo, monitore quanto a toxicidade ou monitore as concentrações do medicamento (p. ex.,

ciclosporina) em pacientes que estão recebendo concomitantemente substratos da CYP450 com índice terapêutico estreito. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Mantenha fora da vista e do alcance de crianças.

O prazo de validade do **Tecvayli**[®] é de 24 meses desde a data da sua fabricação.

Aspecto físico

O **Tecvayli**[®] é uma solução injetável livre de conservantes incolor a amarelo-clara.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia – Adultos (maiores de 18 anos de idade)

O **Tecvayli**[®] deve ser administrado somente por injeção subcutânea.

Administre medicamentos pré-tratamento antes de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar – Medicamentos pré-tratamento).

Administre o **Tecvayli**[®] de acordo com o cronograma de doses para escalonamento na tabela 5,6,7 para reduzir a incidência e a severidade de síndrome de liberação de citocinas (SLC). Devido ao risco da SLC, instrua os pacientes a permanecerem nas proximidades de uma unidade de saúde e monitore os pacientes quanto aos sinais e sintomas diariamente por 48 horas após administração de todas as doses dentro do cronograma de doses de escalonamento de **Tecvayli**[®] (ver item 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções).

O não cumprimento das doses ou esquema posológico recomendados para o início da terapia ou o reinício da terapia após atrasos de dose pode resultar em aumento da frequência e severidade de eventos adversos relacionados ao mecanismo de ação, particularmente síndrome de liberação de citocinas (ver item 8. Posologia e modo de usar - Modificações posológicas e ver item 5. Advertências e Precauções – Síndrome de liberação de citocinas).

Cronograma de dosagem recomendado para terapia combinada com daratumumabe SC

O esquema de dosagem recomendado para **Tecvayli**[®] fornecido na Tabela 5 é para terapia de combinada com o daratumumabe SC indicado para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos uma linha de terapia anterior, incluindo um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador. **Tecvayli**[®] deve ser administrado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (consulte 2. Resultados de eficácia).

Tabela 5: Cronograma de doses de Tecvayli[®] para terapia combinada com daratumumabe SC

Cronograma de dose ^a	Semana/Dia	Dose ^b
	Dia 1	Apenas dosagem de daratumumabe SC

Cronograma de dose de escalonamento^c	Dia 2 ^d	Dose de escalonamento 1	0,06 mg/kg dose única
	Dia 4 ^e	Dose de escalonamento 2	0,3 mg/kg dose única
	Dia 8 ^f	Primeira dose de tratamento	1,5 mg/kg dose única
Cronograma de dose semanal^c	Semanas 3-8 ^g	Doses de tratamento subsequentes	1,5 mg/kg
Esquema de dosagem quinzenal (a cada duas semanas)^c	Semanas 9 a 24 ^h	Doses de tratamento subsequentes	3 mg/kg
Cronograma de dose a cada quatro semanas^c	Semana 25 em diante ^h	Doses de tratamento subsequentes	3 mg/kg

- ^a **Tecvayli**[®] deve ser administrado pelo menos 3 horas após o daratumumabe SC para a primeira dose de tratamento e, depois disso, **Tecvayli**[®] deve ser administrado pelo menos 15 minutos após o daratumumabe SC.
- ^b Dose baseada no peso corporal real e deve ser administrada por via subcutânea
- ^c Consulte a Tabela 6 para recomendações sobre reinício de **Tecvayli**[®] após atrasos de dose
- ^d A dose de escalonamento 1 deve ser administrada 20 horas ou mais após o daratumumabe SC.
- ^e A dose de escalonamento 2 pode ser administrada entre 2 a 7 dias após a dose de escalonamento 1,
- ^f A primeira dose de tratamento pode ser administrada entre 2 a 7 dias após a dose de escalonamento 2. Esta é a primeira dose de tratamento completa (1,5 mg/kg).
- ^g Manter um mínimo de 5 dias entre as doses de tratamento de 1,5 mg/kg
- ^h Manter um mínimo de 12 dias entre as doses de tratamento de 3 mg/kg

Para obter instruções de posologia e administração de daratumumabe SC, ver o item 2. Resultados de eficácia e consulte as informações de prescrição de monoterapia subcutânea de daratumumabe, exceto que a dexametasona (ou equivalente) como medicação de pré-tratamento não deve ser administrada após o esquema de doses para escalonamento de **Tecvayli**[®].

Cronograma de dosagem recomendado para monoterapia

O esquema de dosagem recomendado para **Tecvayli**[®] é fornecido na Tabela 6. É recomendado administrar **Tecvayli**[®] até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tabela 6: Cronograma de doses de Tecvayli[®] para monoterapia

Cronograma de dose	Semana/Dia	Dose
Todos os pacientes		
Cronograma de dose para escalonamento^a	Dia 1	Dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg)
	Dia 3 ^b	Dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg)
	Dia 5 ^c	Primeira dose de tratamento (1,5 mg/kg)
Cronograma de dose semanal^a	Semanas 2 a 8 ^d	1,5 mg/kg semanalmente
Esquema de dosagem quinzenal (a cada duas semanas)^a	Semanas 9 a 24 ^e	3 mg/kg a cada duas semanas
Pacientes que tenham alcançado uma resposta parcial muito boa ou melhor podem ter o esquema de dosagem alterado para administração a cada quatro semanas antes da Semana 25		
Esquema de dosagem a cada quatro semanas^a	A partir da Semana 25 ^f	3 mg/kg a cada quatro semanas

^a Veja tabela 7 para recomendações de reinício de **Tecvayli**[®] após atrasos de dose (ver item 8. Posologia e modo de usar)

^b Dose para escalonamento 2 pode ser administrada entre 2 a 4 dias após a dose para escalonamento 1 e pode ser administrada em

até 7 dias após a dose para escalonamento 1 para permitir resolução de reações adversas.

^c A primeira dose de tratamento (1,5 mg/kg) pode ser administrada entre 2 a 4 dias após a dose para escalonamento 2 e pode ser administrada em até 7 dias após a dose para escalonamento 2 para permitir resolução de reações adversas.

^d Mantenha, no mínimo, 5 dias entre as doses de 1,5 mg/kg semanais

^e Mantenha, no mínimo, 12 dias entre as doses de 3 mg/kg a cada duas semanas

^f Mantenha, no mínimo, 25 dias entre as doses de 3 mg/kg a cada quatro semanas

Para orientações em relação ao reinício da terapia com **Tecvayli**[®] após atrasos de dose, ver item 8. Posologia e modo de usar – Reinício do **Tecvayli**[®] após atrasos de dose.

Medicamentos pré-tratamento

Administre os medicamentos pré-tratamento a seguir de 1 a 3 horas antes de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Tecvayli**[®] para reduzir o risco de síndrome de liberação de citocinas (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas e ver item 9. Reações Adversas).

- Corticosteroide (dexametasona oral ou intravenosa, 16 mg)
- Anti-histamínico (difenidramina oral ou intravenosa, 25 mg a 50 mg, ou equivalente)
- Antipiréticos (acetaminofeno oral ou intravenoso, 650 mg a 1000 mg, ou equivalente)
- Adicionalmente, tocilizumabe pode ser considerado de acordo com os guias vigentes.

A administração dos medicamentos pré-tratamento pode ser necessária antes da administração das doses subsequentes de **Tecvayli**[®] nos seguintes pacientes:

- Pacientes que repetem as doses do cronograma de escalonamento de doses de **Tecvayli**[®] após um atraso de dose (ver item 8. Posologia e modo de usar).
- Pacientes que apresentaram SLC após a dose prévia de **Tecvayli**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Profilaxia para reativação do vírus do herpes-zóster

Antes do início do tratamento com **Tecvayli**[®], deve ser considerada a profilaxia com antiviral para a prevenção de reativação do vírus do herpes-zóster, de acordo com as diretrizes institucionais locais.

Reinício do Tecvayli[®] após atrasos de dose

Se uma dose de **Tecvayli**[®] for atrasada, reinicie a terapia com base nas recomendações listadas na tabela 7 e retome o cronograma de tratamento apropriadamente (ver item 8. Posologia e modo de usar - Posologia – Adultos (maiores de 18 anos de idade)). Administre medicamentos pré-tratamento conforme indicado.

Tabela 7: Recomendações para o reinício da terapia com Tecvayli[®] após atraso de dose

Última dose administrada	Duração do atraso desde a última dose administrada	Ação
Dose para escalonamento 1	Mais de 7 dias	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a
Dose para escalonamento 2	8 a 28 dias	Repita a dose para escalonamento 2 (0,3

		mg/kg) ^a e continue o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] .
	Mais de 28 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a
Qualquer dose de tratamento semanal	28 dias ou menos	Continue com Tecvayli [®] na última dose e esquema de tratamento semanal.
	29 a 56 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] na dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg). ^a
	Mais de 56 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a
Qualquer dose de tratamento quinzenal (a cada duas semanas) ou a cada quatro semanas	63 dias ou menos ^b	Continue com Tecvayli [®] na última dose e esquema de tratamento quinzenal ou a cada quatro semanas.
	64 a 112 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] na dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg). ^a
	Mais de 112 dias ^b	Recomece o cronograma para escalonamento de dose de Tecvayli [®] na dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg). ^a

^a Administre medicamentos de pré-tratamento antes da dose de **Tecvayli**[®] e monitore os pacientes de acordo (ver item 8. Posologia e modo de usar).

^b Considere o benefício-risco de reiniciar **Tecvayli**[®] em pacientes que necessitam de um atraso na dose de mais de 28 dias devido a uma reação adversa.

Modificações posológicas

Não pule doses para escalonamento de **Tecvayli**[®].

Reduções de dose de **Tecvayli**[®] durante a dose de escalonamento e a primeira dose de tratamento de 1,5 mg/kg não são recomendadas.

Modificações de dose podem ser necessários para manejar toxicidades relacionadas ao **Tecvayli**[®] (ver item 5. Advertências e Precauções).

Para obter informações sobre modificações de dosagem para o daratumumabe SC, consulte as informações de prescrição subcutânea do daratumumabe.

Veja a tabela 8 para as medidas recomendadas para reações adversas após a administração de **Tecvayli**[®].

Tabela 8: Medidas recomendadas para reações adversas após a administração de Tecvayli[®]

Reações Adversas	Grau	Medidas
Síndrome de Liberação de Citocinas	Grau 1	Suspenda o Tecvayli[®] até que a

(SLC) ^a (ver item 5. Advertências e Precauções)		reação adversa seja resolvida. • Veja a tabela 9 para o manejo de síndrome de liberação de citocinas.
	Grau 2 Grau 3 (Duração: menos de 48 horas)	• Suspenda o Tecvayli[®] até que a reação adversa seja resolvida. • Veja a tabela 9 para o manejo de síndrome de liberação de citocinas. • Administre medicamentos pré-tratamento antes da próxima dose de Tecvayli[®]. • Monitore os pacientes por 48 horas após a próxima dose de Tecvayli[®]. Instrua os pacientes a permanecerem nas proximidades de uma unidade de saúde durante o monitoramento diário (ver item 8. Posologia e modo de usar).
	Grau 3 (Recorrente ou duração: mais de 48 horas) Grau 4	• Descontinúe permanentemente o tratamento com Tecvayli[®]. • Veja a tabela 9 para o manejo de síndrome de liberação de citocinas.
Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICANS)^a (ver item 5. Advertências e Precauções)	Grau 1	• Suspenda o Tecvayli[®] até que a reação adversa seja resolvida. • Veja a tabela 10 para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas.
	Grau 2 Grau 3 (Primeira ocorrência)	• Suspenda o Tecvayli[®] até que a reação adversa seja resolvida. • Veja a tabela 10 para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas. • Monitore os pacientes por 48 horas após a próxima dose de Tecvayli[®]. Instrua os pacientes a permanecerem nas proximidades de uma unidade de saúde durante o monitoramento diário (ver item 8.

		Posologia e modo de usar).
	Grau 3 (Recorrente) Grau 4	- Descontinue permanentemente o tratamento com Tecvayli[®]. - Veja a tabela 10 para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas.
Infecções (ver item 5. Advertências e Precauções)	Todos os Graus	Não administre o cronograma de doses para escalonamento de Tecvayli[®] em pacientes com infecção ativa.
	Grau 3 Grau 4	Suspenda as doses de tratamento subsequentes de Tecvayli[®] até nenhuma evidência de infecção ativa.
Toxicidades Hematológicas (ver item 5. Advertências e Precauções e ver item 9. Reações Adversas)	Contagem absoluta de neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9/L$	Suspenda o Tecvayli[®] até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $0,5 \times 10^9/L$ ou maior.
	Neutropenia febril	Suspenda o Tecvayli[®] até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $1,0 \times 10^9/L$ ou maior e a febre seja resolvida.
	Hemoglobina menor que 8 g/dL	Suspenda o Tecvayli[®] até que a hemoglobina seja de 8 g/dL ou maior.

	Monoterapia: Contagem de plaquetas menor que 25000/mcL Contagem de plaquetas entre 25000/mcL e 50000/mcL com sangramento Terapia combinada: Contagem de plaquetas menor que 50000/mcL	- Monoterapia: Suspenda o Tecvayli® até que a contagem de plaquetas seja de 25000/mcL ou maior e não haja nenhuma evidência de sangramento. - Terapia combinada: Suspenda o Tecvayli® até que a contagem de plaquetas seja de 50000/mcL ou maior e não haja nenhuma evidência de sangramento.
Outras reações adversas (ver item 9. Reações Adversas)	Grau 3 Grau 4	Suspenda o Tecvayli® até que a reação adversa apresente melhora para Grau 2 ou melhor.

a Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* [Sociedade Americana para Transplante e Tratamento Celular] (ASTCT).

Manejo de reações adversas severas

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

As recomendações do protocolo para o manejo e prevenção da SLC no estudo MajesTEC-1 e MajesTEC-9 incluíram o uso de tocilizumabe e corticosteroides com base na gravidade dos sintomas. Nos estudos, a maioria dos eventos de SLC foi de Grau 1 (49%, 223/456) e Grau 2 (18%, 82/456). Menos de um por cento (0,7%, 32/456) dos eventos de SLC foram de Grau 3 e não ocorreram eventos de Grau 4 ou fatais. Um terço (29%, 132/456) dos pacientes apresentou mais de um evento de SLC. Nenhum paciente necessitou de descontinuação do tratamento para SLC, todos os eventos foram resolvidos. Em MajesTEC-1, o tocilizumabe, os corticosteroides e o tocilizumabe em combinação com corticosteroides foram usados para tratar 32%, 11% e 3% dos eventos de SLC, respectivamente. Quarenta e cinco pacientes receberam tocilizumabe para seu primeiro evento de SLC, dos quais 9 pacientes (20%) tiveram um evento de SLC subsequente. Para os pacientes que não receberam tocilizumabe em seu primeiro evento, a recorrência da SLC ocorreu em 46 de 74 pacientes (62,2%). Com base nesses dados, o tocilizumabe pode ser usado para controlar a SLC conforme descrito na Tabela 9.

Identifique a SLC com base na apresentação clínica (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas). Avalie e trate outras causas de febre, hipóxia e hipotensão.

Se houver suspeita de SLC, suspenda o **Tecvayli**® até que a reação adversa seja resolvida (veja a tabela 8) e maneje de acordo com as recomendações na tabela 9. Administre cuidados de suporte para SLC (incluindo, entre outros, agentes antipiréticos, suporte com líquidos intravenosos, vasopressores, oxigênio suplementar, etc.), conforme apropriado. Considere exames laboratoriais para monitoramento quanto a coagulação intravascular disseminada (DIC), parâmetros de hematologia, bem como funções pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 9: Recomendações para o manejo de síndrome de liberação de citocinas com tocilizumabe e corticosteroides

Grau ^c	Sintomas Apresentados	tocilizumabe ^a	Corticosteroides ^b
Grau 1	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Pode ser considerado.	Pode ser considerado
Grau 2	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão responsiva a líquidos e sem necessidade de vasopressores. Ou necessidade de oxigênio por cânula nasal de baixo fluxo ^d ou suporte ventilatório por fonte de oxigênio próxima [<i>blow-by</i>].	Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe ^b por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar. Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	Maneje de acordo com a orientação abaixo se não houver nenhuma melhora dentro de 24 horas do início do tocilizumabe.
Grau 3	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão com necessidade de um vasopressor, com ou sem vasopressina. Ou necessidade de oxigênio por cânula nasal de alto fluxo ^d , máscara facial, máscara sem sistema de circulação de oxigênio para administração de oxigênio em alta concentração [non-rebreather] ou máscara de Venturi.	Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar. Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	Se não houver nenhuma melhora, administre 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou dexametasona equivalente (p. ex., 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas). Continue o uso de corticosteroides até que o evento seja de Grau 1 ou menos, depois reduza gradualmente ao longo de 3 dias.
Grau 4	Temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ com: Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo-se vasopressina). Ou necessidade de oxigênio de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas	Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não	Siga as instruções acima ou administre 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa ao dia por 3 dias, a critério do médico. Se não houver nenhuma melhora ou se a condição se agravar, considere imunossuppressores alternativos. ^b

	(BiPAP), intubação e ventilação mecânica).	responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar. Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.	
--	--	---	--

a Consulte as informações de prescrição do tocilizumabe para detalhes.

b Trate SLC não responsiva de acordo com as diretrizes institucionais.

c Atribuída à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipóxia, uma vez que ela pode ser mascarada por intervenções como antipiréticos ou tratamento contra citocinas (p. ex., tocilizumabe ou esteroides).

d A cânula nasal de baixo fluxo é de ≤ 6 L/min e a cânula nasal de alto fluxo é de > 6 L/min.

e Com base na classificação da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

Síndrome de neurotoxicidade associada à células efetoras imune (ICANS)

O manejo geral para Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICANS) (concomitante ou não à SLC) é resumido na tabela 10.

Ao primeiro sinal de ICANS, considere uma avaliação neurológica. Descarte outras causas de sintomas neurológicos. Forneça cuidados intensivos e tratamento de suporte para ICANS severas ou de risco à vida (ver item 5. Advertências e Precauções – ICANS). Suspenda o **Tecvayli**® conforme indicado na tabela 8.

Tabela 10: Recomendações para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas

Grau	Sintomas Apresentados ^a	SLC Concomitante	Sem SLC Concomitante
Grau 1	Pontuação de ICE de 7-9 ^b ou nível diminuído de consciência ^c : desperta espontaneamente.	Manejo de SLC de acordo com a tabela 9. Monitore sintomas neurológicos e considere uma consulta e avaliação neurológica, a critério médico	Monitore sintomas neurológicos e considere consulta e avaliação neurológicas, a critério médico.
		Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.	
Grau 2	Pontuação de ICE de 3-6 ^b ou nível diminuído de consciência ^c : desperta com voz.	Administre tocilizumabe de acordo com a tabela 9 para o manejo de SLC. Se não houver nenhuma melhora após o início do tocilizumabe, administre 10 mg de dexametasona ^d por via intravenosa a cada 6 horas, se já não estiver tomando outros corticosteroides. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.	Administre 10 mg de dexametasona ^d por via intravenosa a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.
		Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considere uma consulta neurológica e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário.	

Grau 3	Pontuação de ICE de 0-2^b ou nível diminuído de consciência^c: desperta somente com estímulo tátil ou convulsões^c: qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que seja resolvida rapidamente ou	Administre tocilizumabe de acordo com a tabela 9 para o manejo de SLC. Além disso, administre 10 mg de dexametasona^d por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e repita a dose a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, depois reduza gradualmente.	Administre 10 mg de dexametasona^d por via intravenosa a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menos, depois reduza gradualmente.
	- crises epiléticas não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que sejam resolvidas com intervenção - ou pressão intracraniana elevada: edema focal/local em exame de imagem neurológico^c.	Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considere uma consulta neurológica e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário.	
Grau 4	Pontuação de ICE de 0^b ou nível diminuído de consciência^c: - o paciente não responde a estímulos para despertar ou precisa de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar ou - estupor ou coma ou convulsões^c: - convulsão prolongada de risco à vida (> 5 minutos) ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à condição do estado basal ou achados motores^c: - fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia,	Administre tocilizumabe de acordo com a tabela 9 para o manejo de SLC. Siga as instruções acima ou considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e continue 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa por 2 ou mais dias.	Siga as instruções acima ou considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa por 3 dias; se houver melhora, então maneje conforme acima.
		Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considere uma consulta neurológica e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário. Em caso de pressão intracraniana elevada/edema cerebral, consulte as diretrizes institucionais locais para o manejo.	

	ou pressão intracraniana elevada/edema cerebral^c, com sinais/sintomas como: • edema cerebral difuso em exame de imagem neurológico ou • postura de descerebração ou decorticação ou • paralisia do nervo craniano VI ou • papiledema ou • tríade de Cushing.	
--	--	--

a O manejo é determinado pelo evento mais severo, não atribuível a qualquer outra causa.

b Se o paciente responder a estímulos para despertar e for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICE), avalie: orientação (orientado em relação ao ano, ao mês, à cidade, ao hospital = 4 pontos); nomeação (nomear 3 objetos, p. ex., aponte para o relógio, a caneta, o botão = 3 pontos); seguir comandos (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os seus olhos e coloque a sua língua para fora” = 1 ponto); escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contar de trás para frente a partir de 100 subtraindo de dez em dez = 1 ponto). Se o paciente não responder a estímulos para despertar e for incapaz de realizar a Avaliação de ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.

c Não atribuíveis a nenhuma outra causa.

d Todas as referências à administração de dexametasona correspondem a dexametasona ou equivalente.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (pacientes com até 17 anos de idade)

A segurança e a eficácia do **Tecvayli**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com até 17 anos de idade.

Não está disponível nenhum dado.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

Não é necessário nenhum ajuste de dose (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais com **Tecvayli**[®] em pacientes com insuficiência renal.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais com **Tecvayli**[®] em pacientes com insuficiência hepática.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Administração

É muito importante que as instruções para a preparação e a administração fornecidas nesta seção sejam seguidas estritamente para minimizar potenciais erros de administração com o frasco-ampola de 10 mg/mL de **Tecvayli**[®] e o frasco-ampola de 90 mg/mL de **Tecvayli**[®].

Tecvayli[®] deve ser administrado somente via injeção subcutânea. Não administre **Tecvayli**[®] por via intravenosa.

Tecvayli[®] deve ser administrado por um profissional de saúde com equipe médica adequadamente treinada e equipamentos médicos apropriados para manejar reações severas, incluindo síndrome de liberação de citocinas (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas). Esta administração deve ocorrer em ambiente hospitalar, ou seja, em hospitais, ambulatórios ou clínicas médicas.

O frasco-ampola de 10 mg/mL de **Tecvayli**[®] e o frasco-ampola de 90 mg/mL de **Tecvayli**[®] são apresentados na forma de solução para injeção pronta para uso sem necessidade de diluição antes da administração.

O frasco-ampola de 10 mg/mL deve ser utilizado para a preparação e administração das doses de escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg.

O frasco-ampola de 90 mg/mL deve ser utilizado para a preparação e administração da dose de tratamento de 1,5 mg/kg.

Frascos-ampola de **Tecvayli**[®] de diferentes concentrações não devem ser combinados para obter a dose de tratamento.

Use técnica asséptica para preparar e administrar **Tecvayli**[®].

Preparação do **Tecvayli**[®]

- Verifique a dose prescrita para cada injeção de **Tecvayli**[®]. Para minimizar erros, use as tabelas a seguir para preparar a injeção de **Tecvayli**[®].
 - Use a tabela 11 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose para escalonamento 1 usando **Tecvayli**[®] 10 mg/mL.

Tabela 11: Volumes de injeção de **Tecvayli[®] 10 mg/mL para a dose para escalonamento 1 (0,06 mg/kg)**

	Peso corporal do paciente	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 3 mL)
Dose para escalonamento 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

- Use a tabela 12 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose para escalonamento 2 usando **Tecvayli®** 10 mg/mL.

Tabela 12: Volumes de injeção de Tecvayli® 10 mg/mL para a dose para escalonamento 2 (0,3 mg/kg)

	Peso corporal do paciente	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 3 mL)
Dose para escalonamento 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

- Use a tabela 13 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose de tratamento usando **Tecvayli®** 90 mg/mL.

Tabela 13: Volume de injeção de Tecvayli® 90 mg/mL para a dose de tratamento (1,5 mg/kg)

	Peso corporal do paciente	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 1,7 mL)
Dose de tratamento (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	63	0,70	1
	45-49,9	70	0,78	1
	50-59,9	82	0,91	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
	150-160,9	234	2,6	2

- Use a tabela 14 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose de tratamento de 3 mg/kg usando **Tecvayli®** 90 mg/mL.

Tabela 14: Volume de injeção de Tecvayli® 90 mg/mL para a dose de tratamento (3 mg/kg)

	Peso corporal do paciente (kg)	Dose total (mg)	Volume de injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 1,7 mL)
Dose de tratamento (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

- Remova o frasco-ampola de **Tecvayli**[®] de concentração apropriada do armazenamento refrigerado (2°C–8°C) e equilibre à temperatura ambiente (15°C–30°C), conforme necessário, por pelo menos 15 minutos. Não aqueça **Tecvayli**[®] de nenhuma outra maneira.
- Uma vez equilibrado, gire delicadamente o frasco-ampola por aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agite.
- Retire o volume de injeção necessário de **Tecvayli**[®] do(s) frasco(s)-ampola para uma seringa de tamanho apropriado usando uma agulha de transferência.
 - Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 mL. Divida doses que precisarem de mais de 2,0 mL igualmente em múltiplas seringas.
- **Tecvayli**[®] é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável e com material de seringas de polipropileno ou policarbonato.
- Substitua a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para a injeção.
- Inspeção visualmente o **Tecvayli**[®] quanto a material particulado e descoloração antes da administração. Não use se a solução estiver descolorida, ou turva, ou se partículas estranhas estiverem presentes.
- **Tecvayli**[®] solução para injeção é incolor a amarelo-claro.

Administração de Tecvayli[®]

- Injete o volume necessário de **Tecvayli**[®] no tecido subcutâneo do abdome (local da injeção preferencial). Alternativamente, **Tecvayli**[®] pode ser injetado no tecido subcutâneo em outros locais (p. ex., coxa). Se múltiplas injeções forem necessárias, as injeções de **Tecvayli**[®] devem ser realizadas a uma distância de pelo menos 2 cm uma da outra.
- Não injete em tatuagens ou cicatrizes ou em áreas em que a pele estiver vermelha, machucada, sensível, dura ou não intacta.
- Qualquer produto medicinal não usado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Recomenda-se a aquisição de 1 agulha para a administração do medicamento, que pode ser realizada com agulha hipodérmica de 26G 13x0,45 mm.

Armazenamento

- Se **Tecvayli**[®] não for usado imediatamente, armazene a 2-8°C ou em temperatura ambiente por no máximo 20 horas. Descarte após 20 horas, se não for usado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário

MajesTEC-3- em combinação com daratumumabe SC

A segurança de **Tecvayli**® em combinação com o daratumumabe SC (N= 283) foi avaliada em MajesTEC-3 (ver item 2. Resultados de eficácia) que comparou o tratamento de **Tecvayli**® subcutâneo (SC) em combinação com o daratumumabe SC com daratumumabe, pomalidomida e dexametasona (DPd) ou daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) em pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os pacientes receberam doses de escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de **Tecvayli**® seguido de **Tecvayli**® 1,5 mg/kg uma vez por semana, seguido de **Tecvayli**® 3 mg/kg a cada duas semanas, seguido de **Tecvayli**® 3 mg/kg a cada quatro semanas.

Entre os pacientes que receberam **Tecvayli**® em combinação com o daratumumabe SC, a exposição mediana foi de 32 (intervalo: 0,03 a 43) meses. Entre os pacientes que receberam DPd ou DVd, a exposição mediana foi de 16 (intervalo: 0,03 a 45) meses.

Foram relatadas reações adversas graves em 71% dos pacientes que receberam **Tecvayli**® em combinação com o daratumumabe SC. As reações adversas graves relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram pneumonia (26%), COVID-19 (17%), infecção do trato respiratório superior (13%), síndrome de liberação de citocinas (10%), sepse (6%), pirexia (4,9%), neutropenia febril (4,6%).

As reações adversas fatais ocorreram em 8% dos pacientes que receberam **Tecvayli**® em combinação com o daratumumabe SC, incluindo COVID-19 (1,1%) e pneumonia (1,1%) e dispneia (0,7%). A descontinuação permanente de **Tecvayli**® em combinação com o daratumumabe SC devido a reações adversas ocorreu em 4,6% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram pneumonia (1,1%), diarreia (0,7%), fadiga (0,7%) e tosse (0,7%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram hipogamaglobulinemia, síndrome de liberação de citocinas, infecção do trato respiratório superior, COVID-19, pneumonia, tosse, diarreia, náuseas, dor musculoesquelética, fadiga, reação no local da injeção, pirexia, dor, dor de cabeça e diminuição do peso.

As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 20\%$) foram diminuição de linfócitos, diminuição de neutrófilos, diminuição de leucócitos e diminuição de plaquetas.

A Tabela 15 resume as reações adversas em MajesTEC-3.

Tabela 15: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam Tecvayli® em combinação com daratumumabe SC em MajesTEC-3

Classe de sistema de órgãos Reações adversas	Frequência (qualquer grau)	Tecvayli® em combinação com daratumumabe SC (N=283)		DPd or DVd (N=290)	
		n (%)		n (%)	
		Qualquer grau	Graus 3 ou 4	Qualquer grau	Graus 3 ou 4
Distúrbios do sistema imunológico					
Hipogamaglobulinemia ¹	Muito Comum	239 (84%)	18 (6%)	175 (60%)	4 (1,4%)
Síndrome de liberação de citocinas	Muito Comum	170 (60%)	0	0	0
Infecções e Infestações					
Infecção do trato respiratório superior ²	Muito Comum	215 (76%)	39 (14%)	164 (57%)	27 (9%)
COVID-19 ³	Muito Comum	130 (46%)	42 (15%)	106 (37%)	13 (4,5%)
Pneumonia ⁴	Muito Comum	100 (35%)	74 (26%)	89 (31%)	75 (26%)
Infecção do trato urinário ⁵	Muito Comum	46 (16%)	8 (2,8%)	39 (13%)	3 (1,0%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse ⁶	Muito Comum	149 (53%)	2 (0,7%)	70 (24%)	0
Dispneia ⁷	Muito Comum	44 (16%)	12 (4,2%)	61 (21%)	8 (2,8%)
Distúrbios gastrointestinais					
Diarreia ⁸	Muito Comum	147 (52%)	10 (3,5%)	89 (31%)	7 (2,4%)
Náusea	Muito Comum	65 (23%)	0	36 (12%)	1 (0,3%)

Vômito	Muito Comum	49 (17%)	0	20 (7%)	0
Dor abdominal ⁹	Muito Comum	46 (16%)	2 (0,7%)	37 (13%)	0
Constipação	Muito Comum	40 (14%)	0	57 (20%)	1 (0,3%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor musculoesquelética ¹⁰	Muito Comum	137 (48%)	4 (1,4%)	145 (50%)	12 (4,1%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Fadiga ¹¹	Muito Comum	116 (41%)	11 (3,9%)	120 (41%)	12 (4,1%)
Reação no local da injeção ¹²	Muito Comum	108 (38%)	0	0	0
Pirexia	Muito Comum	104 (37%)	4 (1,4%)	55 (19%)	1 (0,3%)
Dor ¹³	Muito Comum	84 (30%)	2 (0,7%)	61 (21%)	6 (2,1%)
Edema ¹⁴	Muito Comum	37 (13%)	1 (0,4%)	64 (22%)	1 (0,3%)
Distúrbios do sistema nervoso					
Cefaleia	Muito Comum	73 (26%)	4 (1,4%)	34 (12%)	0
Investigações					
Peso diminuído	Muito Comum	57 (20%)	8 (2,8%)	20 (7%)	4 (1,4%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição					
Apetite diminuído	Muito Comum	54 (19%)	3 (1,1%)	19 (7%)	0
Distúrbios vasculares					
Hipertensão ¹⁵	Muito Comum	32 (11%)	13 (4,6%)	17 (6%)	7 (2,4%)

DVd = daratumumabe-bortezomibe-dexametasona; DPd = daratumumabe-pomalidomida-dexametasona

Nota: Porcentagens calculadas com o número de indivíduos em cada grupo de tratamento como denominador

Nota: Os eventos adversos são classificados de acordo com o NCI-CTCAE Versão 5,0, com exceção do ICANS e CRS, que foram classificados pelo sistema de classificação por consenso ASTCT (Lee et al 2019).

¹ Hipogamaglobulinemia inclui hipogamaglobulinemia, hipoglobulinemia, imunoglobulinas diminuídas; e/ou pacientes com níveis de IgG laboratoriais abaixo de 400 mg/dl após o tratamento com **Tecvayli**®.

² Infecção do trato respiratório superior inclui sinusite aguda, infecção adenoviral do trato respiratório superior, rinite bacteriana, bronquiólite, bronquite, bronquite bacteriana, bronquite crônica, bronquite haemophilus, bronquite pneumocócica, sinusite crônica, nasofaringite, Parainfluenzae bronquite viral, faringite, bronquite por vírus sincicial respiratório, infecção por vírus sincicial respiratório, infecção do trato respiratório, infecção do trato respiratório bacteriana, infecção do trato respiratório fúngica, infecção viral do trato respiratório, rinite, infecção por rinovírus, sinobronquite, sinusite, Traqueite bacteriana, Traqueíte, traqueobronquite, infecção fúngica respiratória superior, infecção do trato respiratório superior, infecção bacteriana do trato respiratório superior, faringite viral, rinite viral, sinusite viral e infecção viral do trato respiratório superior.

³ COVID-19 inclui COVID-19 e COVID-19 pneumonia.

⁴ Pneumonia inclui pneumonia atípica, infecção do trato respiratório inferior, infecção bacteriana do trato respiratório inferior, pneumonia por Metapneumovirus, pneumonia por Pneumocystis jirovecii, pneumonia, pneumonia bacteriana, pneumonia clamídia, pneumonia criptocócica, pneumonia citomegaloviral, pneumonia escherichia, pneumonia fúngica, pneumonia haemophilus, pneumonia influenza, pneumonia klebsiella, pneumonia parainfluenzae viral, pneumonia pneumocócica, Pneumoniapseudomonal, pneumonia respiratória sincicial viral, pneumonia estreptocócica e pneumonia viral.

⁵ Infecção do trato urinário inclui cistite, cistite bacteriana, cistite escherichia, infecção do trato urinário por escherichia, infecção do trato geniturinário, infecção do trato urinário por Klebsiella, pielonefrite aguda, infecção do trato urinário por estreptocócica, infecção do trato urinário, infecção do trato urinário bacteriana, infecção do trato urinário enterococcal e infecção fúngica.

⁶ Tosse inclui tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

⁷ Dispneia inclui insuficiência respiratória aguda, dispneia, dispneia por esforço e insuficiência respiratória.

⁸ Diarreia inclui diarreia bacteriana e diarreia.

⁹ Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e dor gastrointestinal.

¹⁰ Dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, dor óssea, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, Mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor sacral.

¹¹ Fadiga inclui astenia, fadiga e mal-estar.

¹² Reação no local da injeção inclui eczema no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, hiperestesia no local da injeção, endurecimento no local da injeção, inflamação no local da injeção, irritação no local da injeção, edema no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, Erupção cutânea no local da injeção, reação no local da injeção, inchaço no local da injeção, vesículas no local da injeção e calor no local da injeção.

¹³ Dor inclui dor axilar, dor de câncer, dor torácica, dor de ouvido, dor ocular, dor facial, dor de flanco, dor gengival, dor na virilha, dor torácica não cardíaca, dor esofágica, dor bucal, dor orofaríngea, dor, dor na mandíbula, dor na pele, dor pélvica, dor perineal, dor periorbital, dor na glândula salivar, Dor sinusal, dor testicular, dor de dente e dor tumoral.

¹⁴ Edema inclui edema da pálpebra, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital, edema periorbital, edema periférico, edema da pele, inchaço, Inchaço facial e inchaço testicular.

¹⁵ Hipertensão inclui aumento da pressão arterial, hipertensão e crise hipertensiva.

As reações adversas clinicamente relevantes em menos de 10% dos pacientes que receberam **Tecvayli**® em combinação com o daratumumabe SC incluíram sepse, neutropenia febril e ICANS.

A Tabela 16 resume as anormalidades laboratoriais em MajesTEC-3.

Tabela 16: Anormalidades laboratoriais de grau 3 ou grau 4 em ≥10% em pacientes com mieloma múltiplo que receberam Tecvayli® em combinação com o daratumumabe SC em MajesTEC-3

Anormalidade laboratorial	Frequência (qualquer grau)	Tecvayli® em combinação com daratumumabe SC (N=283)		DPd ou DVd (N=290)	
		n (%)		n (%)	
		Qualquer Grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Qualquer Grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Contagem de linfócitos diminuída	Muito Comum	280 (99%)	268 (95%)	275 (95%)	189 (65%)
Glóbulos brancos diminuídos	Muito Comum	274 (97%)	169 (60%)	287 (99%)	213 (73%)
Hemoglobina diminuída	Muito Comum	271 (96%)	55 (19%)	282 (97%)	55 (19%)
Contagem de neutrófilos diminuída	Muito Comum	263 (93%)	221 (78%)	276 (95%)	244 (84%)
Contagem de plaquetas diminuída	Muito Comum	249 (88%)	58 (21%)	247 (85%)	72 (25%)
Potássio diminuído	Muito Comum	154 (54%)	43 (15%)	111 (38%)	25 (9%)
Sódio diminuído	Muito Comum	152 (54%)	29 (10%)	125 (43%)	18 (6%)
Lipase aumentada	Muito Comum	127 (45%)	44 (16%)	58 (20%)	13 (4,5%)

DVd = daratumumabe-bortezomibe-dexametasona; DPd = daratumumabe-pomalidomida-dexametasona

Nota: Porcentagens calculadas com o número de indivíduos em cada grupo de tratamento como denominador.

Nota: Os graus de toxicidade laboratorial são derivados com base no NCI CTCAE Versão 5,0

Outras anormalidades laboratoriais clinicamente importantes de Grau 3 ou 4 (com base em dados laboratoriais) relatadas em ≥2% e até 10% dos pacientes no braço Tec-Dara, e relatadas em incidência ≥1% maior em comparação com o braço DPd ou DVd incluem aumento de alanina transaminase, aumento de aspartato transaminase, aumento de gama-glutamilttransferase aumentada, hipercalcemia, hipercalemia, aumento da hipofosfatemia e da amilase sérica.

MajesTEC-9 – Monoterapia

A segurança de **Tecvayli**® (N=291) foi avaliada em MajesTEC-9 (ver item 2. Resultados de Eficácia), que comparou o tratamento de Tecvayli com pomalidomida, bortezomibe e dexametasona (PVd) ou carfilzomibe e dexametasona (Kd) em pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os pacientes receberam doses para escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de **Tecvayli**® seguido de **Tecvayli**® 1,5 mg/kg, por via subcutânea uma vez por semana, seguido de **Tecvayli**® 3 mg/kg por via subcutânea a cada duas semanas, seguido de **Tecvayli**® 3 mg/kg por via subcutânea a cada quatro semanas.

Entre os pacientes que receberam **Tecvayli**®, a mediana de exposição foi de 13 meses (intervalo de 0,10 a 28 meses). Entre os pacientes que receberam PVd ou Kd, a mediana de exposição foi de 7 meses (0,03 a 28 meses).

Reações adversas graves foram relatadas em 57% dos pacientes que receberam **Tecvayli**®. As reações adversas graves relatadas em >2% dos pacientes incluíram pneumonia (20%), síndrome de liberação de citocinas (14%), COVID-19 (7%) e sepse (5%).

Reações adversas fatais ocorreram em 7% dos pacientes que receberam **Tecvayli**[®], incluindo pneumonia (1,7%), COVID-19 (1,4%) e sepse (1,4%).

A descontinuação permanente de **Tecvayli**[®] devido a reações adversas ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação foram COVID-19 (1,7%), pneumonia (1,4%), sepse (1,4%), infecção do trato respiratório superior (0,7%), fadiga (0,3%), síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (0,3%) e tosse (0,3%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram hipogamaglobulinemia, síndrome de liberação de citocinas, infecção do trato respiratório superior, diarreia, dor musculoesquelética, reação no local da injeção, pneumonia, tosse e fadiga.

As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 20\%$) foram linfócitos diminuídos, neutrófilos diminuídos, leucócitos diminuídos e hemoglobina diminuída.

A Tabela 17 resume as reações adversas no estudo MajesTEC-9.

Tabela 17: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com mieloma múltiplo no estudo MajesTEC-9

Reações adversas	Frequência (todos os graus)	Tecvayli® (N=291)		Frequência (todos os graus)	PVd ou Kd (N = 283)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios do sistema imune						
Hipogamaglobulinemia¹	Muito comum	69	2.4	Muito comum	50	0,4
Síndrome de liberação de citocinas	Muito comum	66	0.7	Desconhecido	0	0
Infecções e infestações						
Infecção do trato respiratório superior²	Muito comum	53	6	Muito comum	41	6
Pneumonia³†	Muito comum	34	22	Muito comum	19	13
COVID-19*†	Muito comum	18	7	Comum	9	2,8
Infecção do trato urinário*	Muito comum	15	4.1	Comum	8	2,8
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Tosse*	Muito comum	33	0,7	Muito comum	16	0
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia*	Muito comum	43	5	Muito comum	25	1,4

Reações adversas	Frequência (todos os graus)	Tecvayli® (N=291)		Frequência (todos os graus)	PVd ou Kd (N = 283)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Náusea §	Muito comum	19	0,7	Muito comum	19	0,7
Constipação §	Muito comum	14	0,3	Muito comum	18	0,4
Vômito	Muito comum	14	0,7	Comum	7	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dor musculoesquelética*§	Muito comum	36	2,7	Muito comum	31	2,8
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Reação no local da injeção*#	Muito comum	35	0	Desconhecido	0	0
Fadiga*§	Muito comum	28	2,4	Muito comum	29	6
Dor*	Muito comum	16	0,3	Muito comum	11	0,4
Pirexia§	Muito comum	11	0	Muito comum	11	0
Edema*§	Muito comum	10	0,3	Muito comum	19	1,4
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	Muito comum	15	0,7	Comum	10	0,7
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Diminuição do apetite	Muito comum	10	0,3	Comum	4,6	0,4

PVd = pomalidomida, bortezomibe, dexametasona; Kd = carfilzomibe, dexametasona

As porcentagens foram calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador.

Os eventos adversos foram graduados conforme o NCI-CTCAE v5.0, exceto ICANS e CRS, graduados pelo sistema ASTCT (Lee et al., 2019).

* Inclui outros termos relacionados.

Inclui reações no local da injeção relacionadas a teclistamabe.

§ ADRs que não atingiram $\geq 10\%$ e $\geq 5\%$ acima de PVd/Kd, mas são clinicamente relevantes.

¹ Hipogamaglobulinemia inclui hipogamaglobulinemia, hipoglobulinemia e/ou pacientes com IgG <400 mg/dL após tratamento com Tecvayli®.

² Infecção do trato respiratório superior inclui bronquite, faringite, rinite, sinusite, traqueobronquite e termos relacionados.

³ Pneumonia inclui pneumonia bacteriana, fúngica, viral e termos relacionados.

† Inclui as seguintes reações adversas fatais: Tec: COVID-19 (n=4), pneumonia (n=5); PVd/Kd: pneumonia (n=4)

Reações adversas clinicamente relevantes em <10% dos pacientes que receberam **Tecvayli®** incluíram diminuição de peso, dor abdominal, hipertensão, sepse, dispneia, ICANS e neutropenia febril.

A tabela 18 sumariza anormalidades laboratoriais em MajesTEC-9

Tabela 18: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥30%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com Mieloma Múltiplo que Receberam Tecvayli® no Estudo MajesTEC-9

Anormalidade Laboratorial	Frequência (todos os graus)	Tecvayli® (N=291)		Frequência (todos os graus)	PVd ou Kd (N = 283)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia						
Contagem de linfócitos diminuída	Muito comum	97	88	Muito comum	89	50
Leucócitos diminuídos	Muito comum	89	34	Muito comum	71	15
Neutrófilos diminuídos	Muito comum	86	58	Muito comum	52	23
Hemoglobina diminuída	Muito comum	61	20	Muito comum	65	20
Plaquetas diminuídas	Muito comum	61	13	Muito comum	80	23
Química						
Albumina diminuída	Muito comum	64	1,4	Muito comum	43	1,8
Fosfatase alcalina aumentada	Muito comum	51	0,7	Muito comum	26	0,7
Lipase aumentada	Muito comum	48	14	Muito comum	29	11
<u>Aspartato Aminotransferase aumentada</u>	Muito comum	44	2,7	Muito comum	18	2,9
<u>Gama-glutamil transferase aumentada</u>	Muito comum	41	3,4	Muito comum	32	2,9
<u>Alanina Aminotransferase aumentada</u>	Muito comum	40	3,1	Muito comum	28	3,2
Potássio diminuído	Muito comum	40	11	Muito comum	25	7,5
Cálcio diminuído	Muito comum	38	0,7	Muito comum	27	0,7
Creatinina aumentada	Muito comum	37	3,1	Muito comum	36	4,6
Sódio diminuído	Muito comum	37	8,6	Muito comum	25	6,1

Anormalidade Laboratorial	Frequência (todos os graus)	Tecvayli® (N=291)		Frequência (todos os graus)	PVd ou Kd (N = 283)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Amilase sérica aumentada	Muito comum	32	7,7	Muito comum	22	2,9

PVd = pomalidomida, bortezomibe, dexametasona; Kd = carfilzomibe, dexametasona

As porcentagens foram calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador.

As toxicidades laboratoriais foram graduadas segundo o NCI CTCAE v5.0. O denominador variou entre 207–291 para Tec e 208–281 para PVd/Kd, conforme disponibilidade de valores basais e pós-tratamento.

MajesTEC-1 - Monoterapia

A segurança de **Tecvayli**® foi avaliada no estudo MajesTEC-1 (ver item 2. Resultados de Eficácia), que incluiu pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os pacientes receberam doses para escalonamento de 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg de **Tecvayli**® seguido de **Tecvayli**® 1,5 mg/kg, por via subcutânea uma vez por semana (N=165). Entre os pacientes que receberam **Tecvayli**®, 47% foram expostos ao medicamento por 6 meses ou mais e 7% foram expostos ao medicamento por um ano ou mais. A idade mediana dos pacientes que receberam **Tecvayli**® foi de 64 anos (intervalo: 33 a 84 anos); 58% eram do sexo masculino; 81% eram brancos, 13% eram negros ou afro-americanos e 2% eram asiáticos.

Reações adversas graves ocorreram em 54% dos pacientes que receberam **Tecvayli**®. As reações adversas graves que ocorreram em uma frequência maior que 2% dos pacientes incluíram pneumonia (15%), síndrome de liberação de citocinas (8%), sepse (6%), deterioração geral da saúde física (6%), COVID-19 (6%), lesão renal aguda (4,8%), pirexia (4,8%), dor musculoesquelética (2,4%) e encefalopatia (2,4%).

Reações adversas fatais ocorreram em 5% dos pacientes que receberam **Tecvayli**®, incluindo COVID-19 (1,8%), pneumonia (1,8%), choque séptico (0,6%), insuficiência renal aguda (0,6%) e hemoperitônio (0,6%).

A descontinuação permanente de **Tecvayli**® devido a reações adversas ocorreu em 1,2% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Tecvayli**® incluíram pneumonia (pneumonia adenoviral e *pneumocystis jirovecii* no mesmo paciente) e hipercalcemia.

Interrupções de dosagem de **Tecvayli**® devido a uma reação adversa ocorreram em 73% dos pacientes. As reações adversas que exigiram a interrupção da dosagem em mais que 5% dos pacientes incluíram neutropenia, pneumonia, pirexia, síndrome de liberação de citocinas, infecção do trato respiratório superior e COVID-19.

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram pirexia, SLC, dor musculoesquelética, reação no local da injeção, fadiga, infecção do trato respiratório superior, náusea, dor de cabeça, pneumonia e diarreia. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 20%) foram redução na contagem dos linfócitos, neutrófilos, outros glóbulos brancos, hemoglobina e plaquetas.

A Tabela 19 resume as reações adversas no estudo MajesTEC-1.

Tabela 19: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam Tecvayli® no estudo MajesTEC-

1

Reações adversas	Frequência (todos os graus)	Tecvayli® (N = 165)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Pirexia	Muito comum	76	3#
Reação no local da injeção ¹	Muito comum	37	0,6#
Fadiga ²	Muito comum	33	2,4#
Calafrios	Muito comum	16	0
Dor ³	Muito comum	15	1,8#
Edema ⁴	Muito comum	13	0
Distúrbios do sistema imunológico			
Síndrome de liberação de citocinas	Muito comum	72	0,6#
Hipogamaglobulinemia ⁵	Muito comum	11	1,2#
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor musculoesquelética ⁶	Muito comum	44	4,2#
Dor óssea	Muito comum	16	3#
Infecções			
Infecção do trato respiratório superior ⁷	Muito comum	26	2,4#
Pneumonia ^{8*}	Muito comum	24	15
Infecção do trato urinário ⁹	Muito comum	11	5#
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	25	0,6#
Diarreia	Muito comum	21	2,4#
Constipação	Muito comum	18	0
Vômito	Muito comum	12	0,6#
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	Muito comum	25	0,6#
Disfunção motora ¹⁰	Muito comum	16	0
Neuropatia sensorial ¹¹	Muito comum	15	1,2#
Encefalopatia ¹²	Muito comum	13	0
Distúrbios vasculares			
Hipotensão	Muito comum	18	1,2#
Hemorragia ^{13*}	Muito comum	12	1,8
Hipertensão ¹⁴	Muito comum	12	4,8#
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			

Reações adversas	Frequência (todos os graus)	Tecvayli® (N = 165)	
		Qualquer grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hipóxia	Muito comum	18	1,8
Tosse ¹⁵	Muito comum	15	0
Distúrbios cardíacos			
Arritmia cardíaca ¹⁶	Muito comum	16	1,8
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Apetite diminuído	Muito comum	11	0,6#
Distúrbios renais e urinários			
Lesão renal aguda ¹⁷	Muito comum	11	3,6

As reações adversas foram classificadas com base na versão CTCAE 4.03, com exceção da SLC, que foi classificada de acordo com os critérios ASTCT 2019.

1 Reação no local da injeção inclui: eritema, machucado, celulite,, desconforto, hematoma, endurecimento, inflamação, edema, prurido, erupção cutânea, reação e inchaço.

2 Fadiga inclui astenia e fadiga.

3 Dor inclui dor de ouvido, dor no flanco, dor na virilha, dor orofaríngea, dor, dor na mandíbula, dor de dente e dor tumoral.

4 Edema inclui edema facial, sobrecarga hídrica, retenção hídrica, edema periférico e inchaço periférico.

5 Hipogamaglobulinemia inclui hipogamaglobulinemia e hipoglobulinemia.

6 Dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, desconforto muscular, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca e dor nas extremidades.

7 Infecção do trato respiratório superior inclui bronquite, influenza, nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório, infecção bacteriana do trato respiratório, rinite, infecção por rinovírus, sinusite, traqueíte, infecção do trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.

8 Pneumonia inclui pneumonia por COVID-19, pneumonia por *enterobacter*, infecção do trato respiratório inferior, pneumonia por metapneumovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia *klebsiella*, pneumonia *moraxella*, pneumonia pneumocócica, pneumonia pseudomonal, pneumonia viral sincicial respiratória, pneumonia estafilocócica e pneumonia viral.

9 Infecção do trato urinário inclui cistite, cistite *escherichia*, cistite *klebsiella*, infecção do trato urinário por *escherichia*, infecção do trato urinário e infecção bacteriana do trato urinário.

10 A disfunção motora inclui rigidez muscular com movimento em solavancos, disgrafia, disfonia, distúrbios da marcha, hipocinesia, rigidez muscular, espasmos musculares, fraqueza muscular, paralisia do nervo fibular, hiperatividade psicomotora, tremor e paralisia do nervo VI.

11 A neuropatia sensorial inclui disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, parestesia, parestesia oral, neuropatia sensorial periférica, ciática e neuronite vestibular.

12 A encefalopatia inclui agitação, apatia, afasia, estado de confusão, delirium, depressão do nível de consciência, desorientação, discalculia, alucinação, letargia, comprometimento da memória, alterações do estado mental e sonolência.

13 Hemorragia inclui hemorragia conjuntival, epistaxe, hematoma, hemáturia, hemoperitônio, hemorragia hemorroidária, hemorragia digestiva baixa, melena, hemorragia bucal e hematoma subdural.

14 Hipertensão inclui hipertensão essencial e hipertensão.

15 Tosse inclui tosse alérgica, tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.

16 A arritmia cardíaca inclui flutter atrial, parada cardíaca, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia e taquicardia ventricular.

17 A lesão renal aguda inclui lesão renal aguda e insuficiência renal.

Ocorreram apenas reações adversas de grau 3.

* Inclui as seguintes reações adversas fatais: hemorragia (n=1), pneumonia (n=3).

As reações adversas que ocorreram em < 10% dos pacientes que receberam **Tecvayli**[®] incluíram neutropenia febril (3%, comum), sepse (6%, comum), ICANS (6%, comum), convulsão (0,6%, incomum), síndrome de Guillain-Barré (0,6%, incomum), insuficiência hepática (0,6%, incomum) e infecções virais novas ou reativadas (incluindo adenovírus (1,2%, comum), vírus da hepatite B (HBV) (0,6%, incomum), citomegalovírus (CMV) (1,2%, comum), vírus varicela zoster (VZV) (0,6%, incomum) e vírus herpes simplex (HSV) (2,4%, comum) e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (0,6%, incomum).

A Tabela 20 resume as anormalidades laboratoriais no estudo MajesTEC-1.

Tabela 20: Anormalidades laboratoriais frequentes (≥ 30%) que tiveram impacto negativo nos pacientes que receberam Tecvayli[®] no estudo MajesTEC-1

Anormalidade laboratorial	Tecvayli [®] (N=165 ¹)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Contagem de linfócitos diminuída	92	84
Glóbulos brancos diminuídos	86	41
Contagem de neutrófilos diminuída	84	56
Contagem de plaquetas diminuída	71	22
Hemoglobina diminuída	67	33
Química		
Albumina diminuída	68	6
Fosfatase alcalina aumentada	42	2,4
Fósforo diminuído	38	13
Gama-glutamil transferase aumentada	37	8
Sódio diminuído	35	10
Aspartato aminotransferase aumentado	34	1,2
Cálcio (corrigido) diminuído	31	1,2
Creatinina aumentada	30	3

¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 164 a 165 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Os graus de toxicidade de laboratório são derivados com base no NCI CTCAE (Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos) Versão 4.03.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

A dose máxima tolerada de teclistamabe não foi determinada. Em pesquisas clínicas, foram administradas doses de até 6 mg/kg.

Tratamento

No caso de uma superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3440

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº. 57.130

Produzido por:

Patheon Manufacturing Services

Greenville – EUA

Embalado por (embalagem secundária):

AndersonBrecon Inc

Rockford – EUA

Ou

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse – Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

São José dos Campos – Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

® Marca Registrada



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/09/2026.



CCDS v015

USPI 2603

EUPI 2605

VPS TV 12.0

	HISTÓRICO DE BULAS										Johnson & Johnson Innovative Medicine
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bula			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Tecvayli (teclistamabe)	27/03/2023	0303319/23-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/02/2022	0812238/22-5	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	27/03/2023	VP: Todos VPS: Todos	VP TV 1.0/ VPS TV 1.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	06/04/2023	0347342/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2023	0347342/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2023	VP: 8 VPS: 9	VPTV2.0/VPSTV2.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	24/07/2023	0764617/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/07/2023	0764617/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/07/2023	VPS: 8 VP: 6	VP TV 7.0/VPS TV 7.0	50 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC X 0,5 ML ACOP CAN APLIC C/MANGA SEG 100 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC X 1,0 ML ACOPLADA EM CAN APLIC C/ MANGA SEG	
Tecvayli (teclistamabe)	31/07/2024	1047025/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2024	1047025/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/7/24	VPS: 2 e 9 VP: 8	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	28/11/2024	1627011/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/10/2024	1502332/24-0	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	31/10/24	Dizeres Legais	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	12/12/2024	1703789/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2024	1703789/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/24	VPS: 1, 5, 7 e Dizeres Legais VP: 1, 4, 6 e Dizeres Legais	VP TV 5.0/VPS TV 5.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	21/05/2025	681087/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/09/2024	1237300/24-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	5/5/25	VPS: 7 VP: 5	VP TV 6.0/VPS TV 6.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	27/05/2025	713018/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/05/2023	0562373/23-1	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	26/05/2025	VPS: 2, 5 e 8 VP: 6	VP TV 7.0/VPS TV 7.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	25/09/2025	1310287/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2025	1310287/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2025	VPS: 5 e 8 VP: 4 e 6	VP TV 8.0/VPS TV 8.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	19/11/2025	1512172/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2025	1512172/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2025	VPS: 5 e 8 VP: 4 e 6	VP TV 9.0/VPS TV 8.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	15/06/2026	0586933/26-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/03/2026	0240075/26-9	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	18/05/2026	VPS: 1, 2, 3, 5, 8 e 9 VP: 1, 4, 6 e 8	VP TV 10.0/VPS TV 10.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	15/06/2026	0586933/26-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/12/2025	1590694/25-9	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	15/06/2026	VPS: 1, 2, 3, 5, 8 e 9 VP: 1, 4, 6 e 8	VP TV 10.0/VPS TV 10.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	08/07/2026	0672638/26-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/07/2026	0672638/26-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/07/2026	VPS: 5 VP: 4	VP TV 11.0/VPS TV 11.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	
Tecvayli (teclistamabe)	08/09/2026	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/09/2026	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/09/2026	VPS: 2, 5 e 8 VP: 4 e 6	VP TV 12.0/VPS TV 12.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML	