SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie
TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie
Eén injectieflacon van 1,5 ml bevat 3 mg talquetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie
Eén injectieflacon van 1 ml bevat 40 mg talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab is een gehumaniseerd immunoglobuline g4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) bispecifiek antilichaam gericht tegen G-eiwitgekoppelde receptorfamilie C groep 5 lid D (GPRC5D) en de cluster van differentiatie 3 (CD3)-receptoren, geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke dosis bevat 0,4 mg/ml polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 5,2 en een osmolaliteit van 287-290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TALVEY is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal 3 eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met TALVEY moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

TALVEY moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met toereikend opgeleid medisch personeel en geschikte medische apparatuur om ernstige reacties, waaronder het 'cytokine release'-syndroom (CRS) en neurologische toxiciteit, waaronder

immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), te behandelen.

Dosering

Voorafgaand aan elke dosis TALVEY tijdens de opstartfase moet premedicatie worden toegediend (zie hieronder).
TALVEY moet subcutaan worden toegediend volgens een wekelijks of tweewekelijks (om de 2 weken) doseringsschema volgens tabel 1. Bij patiënten die talquetamab krijgen volgens het wekelijks doseerschema van 0,4 mg/kg lichaamsgewicht en die bij minimaal twee opeenvolgende ziektebeoordelingen een bevestigde, adequate klinische respons hebben bereikt, kan worden overwogen om over te schakelen naar een tweewekelijks doseerschema van 0,8 mg/kg lichaamsgewicht.

Tabel 1: Aanbevolen dosis TALVEY

Doseringsschema	Fase	Dag	TALVEY dosis[a]
Wekelijks doseringsschema	Opstartfase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3[b]	0,06 mg/kg
		Dag 5[b]	0,4 mg/kg
	Onderhoudsfase	Daarna eenmaal per week[c]	0,4 mg/kg
Tweewekelijks (om de 2 weken) doseringsschema	Opstartfase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3[b]	0,06 mg/kg
		Dag 5[b]	0,4 mg/kg
		Dag 7[b]	0,8 mg/kg
	Onderhoudsfase	Daarna eenmaal per 2 weken[c]	0,8 mg/kg

[a] Gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en subcutaan toegediend.

[b] De dosis mag 2 tot 4 dagen na de vorige dosis worden toegediend en mag tot 7 dagen na de vorige dosis worden gegeven om bijwerkingen te kunnen laten verdwijnen.

[c] Houd een minimum van 6 dagen aan tussen de wekelijkse doses en een minimum van 12 dagen tussen de tweewekelijkse (om de 2 weken) doses.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en gedurende 48 uur na toediening van alle doses in de TALVEY-opstartfase worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS en ICANS (zie rubriek 4.4).

Behandelduur
Patiënten moeten tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit met TALVEY worden behandeld.

Premedicatie

De volgende premedicatie moet 1 tot 3 uur vóór elke dosis van de TALVEY-opstartfase worden toegediend om het risico op CRS te verlagen (zie rubriek 4.4).

- Corticosteroïd (oraal of intraveneus dexamethason 16 mg of gelijkwaardig)
- Antihistaminicum (oraal of intraveneus difenhydramine 50 mg of gelijkwaardig)
- Antipyretica (oraal of intraveneus paracetamol 650 mg tot 1.000 mg of gelijkwaardig)

Voor patiënten bij wie doses binnen de TALVEY-opstartfase worden herhaald vanwege dosisuitstel (zie tabel 2) of voor patiënten die CRS kregen (zie tabel 3) moet voorafgaand aan de volgende doses premedicatie worden toegediend.

Preventie van infectie
Voor aanvang van de behandeling met TALVEY moet profylaxe volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling worden overwogen om infecties te voorkomen.

Dosisuitstel

Als een dosis TALVEY wordt uitgesteld, moet de behandeling opnieuw worden gestart op basis van aanbevelingen in tabel 2 en moet de wekelijkse of tweewekelijkse dosering dienovereenkomstig worden hervat (zie Dosering hierboven). Premedicatie moet worden toegediend voordat TALVEY opnieuw wordt gestart en patiënten moeten dienovereenkomstig worden gecontroleerd.

Tabel 2: Aanbevelingen voor het opnieuw starten van TALVEY na dosisuitstel

Doseringsschema	**Laatste toegediende dosis**	**Tijd sinds de laatste toegediende dosis**	**Aanbeveling betreffende TALVEY***
Wekelijks doseringsschema	0,01 mg/kg	Meer dan 7 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 t/m 28 dagen	Herhaal 0,06 mg/kg
		Meer dan 28 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 t/m 35 dagen	Herhaal 0,4 mg/kg
		36 t/m 56 dagen	Begin opnieuw met 0,06 mg/kg
		Meer dan 56 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
Tweewekelijks (om de 2 weken) doseringsschema	0,01 mg/kg	Meer dan 7 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 t/m 28 dagen	Herhaal 0,06 mg/kg
		Meer dan 28 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 t/m 35 dagen	Herhaal 0,4 mg/kg
		36 t/m 56 dagen	Begin opnieuw met 0,06 mg/kg
		Meer dan 56 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 t/m 35 dagen	Herhaal 0,8 mg/kg
		36 t/m 56 dagen	Begin opnieuw met 0,4 mg/kg
		Meer dan 56 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg

* Dien premedicatie toe voordat TALVEY opnieuw wordt gestart. Nadat TALVEY opnieuw is gestart, de wekelijkse of tweewekelijkse (om de 2 weken) dosering dienovereenkomstig hervatten (zie rubriek 4.2).

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Dosisuitstel kan nodig zijn om bijwerkingen gerelateerd aan TALVEY onder controle te houden (zie rubriek 4.4). Zie tabel 2 voor aanbevelingen over het opnieuw starten van TALVEY na dosisuitstel.

Zie de tabellen 3 en 4 voor aanbevolen handelingen voor de behandeling van CRS en ICANS. Zie tabel 6 voor aanbevolen dosisaanpassingen vanwege andere bijwerkingen.

'Cytokine release'-syndroom (CRS)

CRS moet worden vastgesteld op basis van het klinisch beeld (zie rubriek 4.4). Andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie moeten worden onderzocht en behandeld. Als CRS wordt vermoed, moet TALVEY worden onderbroken totdat CRS is verdwenen en moet het worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 3. Er moet ondersteunende therapie voor CRS worden gegeven, waaronder intensieve zorg voor ernstig of levensbedreigend CRS. Laboratoriumtesten moeten worden overwogen om te controleren op diffuse intravasale stolling (DIS), hematologische parameters, evenals op long-, hart-, nier- en leverfunctie.

Tabel 3: Aanbevelingen voor de behandeling van CRS

CRS-graad[a]	**Handelingen betreffende TALVEY**	**Tocilizumab[b]**	**Corticosteroïden[c]**
Graad 1 Temperatuur ≥ 38 °C[d]	Onderbreek TALVEY totdat CRS verdwijnt. Dien premedicatie toe voorafgaand aan de volgende dosis TALVEY.	Kan worden overwogen.	Niet van toepassing

Graad 2 Temperatuur ≥ 38 °C[d] met ofwel: • hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow[e] of *blow-by*	Onderbreek TALVEY totdat CRS verdwijnt. Dien premedicatie toe voorafgaand aan de volgende dosis TALVEY. Controleer de patiënt gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY. Instrueer patiënten om in de periode van de controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.	Dien tocilizumab[c] 8 mg/kg intraveneus toe gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Als er geen verbetering optreedt binnen 24 uur na het starten van tocilizumab, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags toe of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur. Ga door met het gebruik van corticosteroïden tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.
Graad 3 Temperatuur ≥ 38 °C[d] met ofwel: • hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of • behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow[e], gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker	<u>Duur < 48 uur</u> Zoals graad 2. <u>Terugkerend of duur ≥ 48 uur</u> Stop definitief met TALVEY.	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Indien geen verbetering optreedt, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags of dexamethason (bijv. 10 mg intraveneus om de 6 uur) toe. Ga door met het gebruik van het corticosteroïd tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.
Graad 4 Temperatuur ≥ 38 °C[d] met ofwel: • hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of • behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk [CPAP], positieve luchtwegdruk op twee niveaus [BiPAP], intubatie en mechanische beademing)	Stop definitief met TALVEY.	Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg). Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft. Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.	Zoals hierboven, of dien methylprednisolon 1.000 mg intraveneus per dag toe gedurende 3 dagen, naar oordeel van de arts. Als er geen verbetering optreedt of als de toestand verslechtert, overweeg dan andere immunosuppressiva.[c]

[a] Gebaseerd op ASTCT-gradering voor CRS (Lee et al 2019).

[b] Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details.

[c] Behandel niet-reagerend CRS volgens de richtlijnen van de instelling.

[d] Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica- of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of corticosteroïden).

[e] Lage flow via een neuscanule is ≤ 6 l/min en hoge flow via een neuscanule is > 6 l/min.

Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

Bij het eerste teken van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moet TALVEY worden onderbroken en moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. Er moet ondersteunende behandeling worden geboden, waaronder mogelijk intensieve zorg, voor ernstig of levensbedreigend ICANS (zie rubriek 4.4). Aanbevelingen voor de behandeling van ICANS zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Aanbevelingen voor de behandeling van ICANS

ICANS-graad[a, b]	**Gelijktijdig CRS**	**Niet gelijktijdig CRS**
Graad 1 ICE[c]-score 7-9 of verminderd bewustzijnsniveau[d]: wordt spontaan wakker.	Behandeling van CRS volgens tabel 3. Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.	Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.
	Onderbreek TALVEY tot ICANS verdwijnt. Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.	
Graad 2 ICE[c]-score 3-6 of verminderd bewustzijnsniveau[d]: wordt wakker na gesproken commando.	Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor behandeling van CRS. Als er geen verbetering optreedt na het starten van tocilizumab, moet iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[e] worden toegediend als niet reeds andere corticosteroïden worden gebruikt. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[e] toe. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.
	Onderbreek TALVEY tot ICANS verdwijnt. Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek. Controleer de patiënt gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY. Instrueer patiënten om in de periode van de controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.	
Graad 3 ICE[c]-score 0-2 (Als de ICE-score 0 is, maar de patiënt wakker te maken is (bijv. wakker met globale afasie) en in staat is de test uit te voeren)	Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor behandeling van CRS. Dien dexamethason[e] 10 mg intraveneus toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal deze dosis iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[e] toe. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.

<table>
<tr><td>of verminderd bewustzijnsniveau[d]: wordt alleen wakker na tactiele stimulus,

of insulten[d], ofwel:
• een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of
• niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen met interventie,

of verhoogde intracraniële druk: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming[d].</td><td colspan="2">Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.

<u>Eerste optreden:</u>
Onderbreek TALVEY tot ICANS verdwijnt.

Controleer de patiënt gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY. Instrueer patiënten om in de periode van de controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.

<u>Terugkerend:</u>
Stop definitief met TALVEY.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Graad 4

ICE[c]-score 0
(Patiënt is niet wakker te krijgen en kan de ICE-test niet uitvoeren)

of verminderd bewustzijnsniveau[d] ofwel:
• de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of
• stupor of coma,

of insulten[d], ofwel:
• levensbedreigend langdurig insult (> 5 minuten), of
• herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau,

of motorische bevindingen[d]:
• diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese,

of verhoogde intracraniële druk/cerebraal oedeem[d], met klachten/symptomen zoals:
• diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of
• decerebratie- of decorticatiehouding, of
• parese van hersenzenuw VI, of
• papiloedeem, of
• trias van Cushing.</td><td>Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor behandeling van CRS.

Dien 10 mg intraveneus dexamethason[e] toe en herhaal de dosering iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.

Als alternatief, overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus bij de eerste dosis tocilizumab en ga door met intraveneus methylprednisolon 1.000 mg per dag gedurende 2 of meer dagen.</td><td>Dien 10 mg intraveneus dexamethason[e] toe en herhaal de dosering iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.

Als alternatief, overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus gedurende 3 dagen; indien verbetering optreedt, dan behandelen als hierboven.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Stop definitief met TALVEY.

Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.

Raadpleeg de richtlijnen van de plaatselijke instelling voor behandeling in geval van verhoogde intracraniële druk/cerebraal oedeem.</td></tr>
</table>

[a] De behandeling wordt bepaald door de ernstigste bijwerking, niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

[b] ASTCT-2019-gradering voor ICANS.

[c] Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan het volgende: **Oriëntatie** (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), **Benoemen** (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), **Opdrachten uitvoeren** (zoals 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), **Schrijfvaardigheid** (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en **Aandacht** (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten.

[d] Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

[e] Alle verwijzingen naar de toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of een gelijkwaardig middel.

Tabel 5: Aanbevelingen voor de behandeling van neurologische toxiciteit (met uitzondering van ICANS)

Bijwerking	Ernst[a]	Handelingen
Neurologische toxiciteit[a] (met uitzondering van ICANS)	Graad 1	• Onderbreek TALVEY tot de symptomen van neurologische toxiciteit verdwijnen of stabiliseren.[b]
	Graad 2 Graad 3 (eerste optreden)	• Onderbreek TALVEY tot de symptomen van neurologische toxiciteit verbeteren tot graad 1 of lager.[b] • Bied ondersteunende behandeling.
	Graad 3 (terugkerend) Graad 4	• Stop definitief met TALVEY. • Bied ondersteunende behandeling, waaronder mogelijk intensieve zorg.

[a] Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 4.03.

[b] Zie tabel 2 voor aanbevelingen over het opnieuw starten van TALVEY na dosisuitstel.

Andere bijwerkingen

De aanbevolen dosisaanpassingen vanwege andere bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege andere bijwerkingen

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Ernstige infecties (zie rubriek 4.4)	Alle graden	• Dien het TALVEY opstart-doseringsschema niet toe bij patiënten met een actieve infectie. • Onderbreek TALVEY in de opstartfase totdat de infectie is verdwenen.
	Graad 3-4	• Onderbreek TALVEY tijdens de onderhoudsfase totdat de infectie verbetert tot graad 2 of beter.
Cytopenieën (zie rubriek 4.4)	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $0,5 \times 10^9$/l	• Onderbreek TALVEY totdat het absolute aantal neutrofielen $0,5 \times 10^9$/l of hoger is.
	Febriele neutropenie	• Onderbreek TALVEY totdat het absolute aantal neutrofielen $1,0 \times 10^9$/l of hoger is en de koorts is verdwenen.
	Hemoglobine lager dan 8 g/dl	• Onderbreek TALVEY totdat de hemoglobine 8 g/dl of hoger is.
	Aantal plaatjes lager dan 25.000/µl Aantal plaatjes tussen 25.000/µl en 50.000/µl met bloeding	• Onderbreek TALVEY totdat het aantal plaatjes 25.000/µl of hoger is en er geen tekenen van bloeding zijn.
Orale toxiciteit, inclusief gewichtsverlies (zie rubriek 4.4)	Toxiciteit die niet reageert op ondersteunende zorg	Onderbreek TALVEY tot stabilisatie of verbetering en overweeg als volgt opnieuw te starten volgens gewijzigd schema: • Als de huidige dosis 0,4 mg/kg per week is, verander dan in 0,4 mg/kg per twee weken • Als de huidige dosis 0,8 mg/kg per twee weken is, verander dan in 0,8 mg/kg per vier weken

Huidreacties, inclusief nagelafwijkingen (zie rubriek 4.4)	Graad 3-4	• Onderbreek TALVEY totdat de bijwerking verbetert tot graad 1 of tot uitgangsniveau.
Andere niet-hematologische bijwerkingen[a] (zie rubriek 4.8)	Graad 3-4	• Onderbreek TALVEY totdat de bijwerking verbetert tot graad 1 of tot uitgangsniveau.

[a] Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 4.03.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van TALVEY bij pediatrische patiënten voor de behandeling van multipel myeloom.

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie
Voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte of geen gegevens beschikbaar over patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

TALVEY is voor subcutaan gebruik.

Het benodigde TALVEY-volume moet worden geïnjecteerd in het subcutane weefsel van de buik (injectieplaats van voorkeur). TALVEY kan ook op andere plaatsen in het subcutane weefsel worden geïnjecteerd (bijvoorbeeld in de dij). Als er meerdere injecties nodig zijn, moeten de TALVEY-injecties op minimaal 2 cm van elkaar worden gezet.

TALVEY mag niet worden geïnjecteerd in tatoeages, littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of niet intact is.

Voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

'Cytokine release'-syndroom (CRS)

CRS, dat gepaard kan gaan met levensbedreigende of fatale reacties, kan optreden bij patiënten die TALVEY krijgen (zie rubriek 4.8). Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): koorts, hypotensie, koude rillingen, hypoxie, hoofdpijn, tachycardie en verhoogde transaminasen. Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS zijn

onder meer cardiale disfunctie, *acute respiratory-distress syndrome*, neurologische toxiciteit, nier- en/of leverfalen en diffuse intravasale stolling (DIS).

De behandeling met TALVEY moet worden gestart met een opstartfase en tijdens de opstartfase moet voor elke dosis TALVEY premedicatie (corticosteroïden, antihistaminica en antipyretica) worden toegediend om het risico op CRS te verlagen. De patiënten moeten na toediening dienovereenkomstig worden gecontroleerd. Aan patiënten die CRS krijgen na hun vorige dosis, moet voorafgaand aan de volgende dosis TALVEY premedicatie worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Personen die graad 3 of hoger CRS ondervonden bij een eerdere T-cel-heroriëntatietherapie werden uitgesloten van klinische studies. Het kan niet worden uitgesloten dat voorafgaand ernstig CRS bij chimere antigeen receptor (CAR) T-celtherapie of andere T-cel-beïnvloedende middelen de veiligheid van TALVEY kan beïnvloeden. De potentiële voordelen van de behandeling moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van neurologische voorvallen, en bij de toediening van TALVEY aan deze patiënten is verhoogde voorzichtigheid geboden.

Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van CRS voordoen. Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of patiënten in het ziekenhuis moeten worden opgenomen en behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab en/of corticosteroïden moet worden ingesteld afhankelijk van de ernst. Het gebruik van myeloïde groeifactoren, met name granulocyt-macrofaag-kolonie-stimulerende factor (GM-CSF), moet tijdens CRS worden vermeden. TALVEY moet worden onderbroken totdat CRS is verdwenen (zie rubriek 4.2).

<u>Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS</u>

Ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, zijn opgetreden na behandeling met TALVEY (zie rubriek 4.8).

ICANS, met inbegrip van fatale reacties, is opgetreden na behandeling met TALVEY. ICANS kan tegelijk met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS ontstaan. Klinische klachten en symptomen van ICANS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): verwardheid, verlaagd bewustzijnsniveau, desoriëntatie, somnolentie, lethargie en bradyfrenie.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische bijwerkingen en onmiddellijk worden behandeld. Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, voordoen. Bij het eerste teken van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en ondersteunende zorg moet worden geboden op basis van de ernst. Patiënten die ICANS van graad 2 of hoger krijgen, moeten worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en in die 48 uur worden gecontroleerd op klachten en symptomen.

In geval van ICANS en andere neurologische bijwerkingen moet TALVEY worden onderbroken of gestaakt op basis van de ernst en moeten aanbevelingen voor de behandeling worden opgevolgd volgens de aanwijzingen in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van talquetamab bij patiënten met betrokkenheid van het CZS bij myeloom of andere klinisch relevante pathologie van het CZS, want deze patiënten werden van de studie uitgesloten vanwege het mogelijke risico op ICANS.

Vanwege de mogelijkheid van ICANS moeten patiënten worden geïnstrueerd om niet te rijden of machines te bedienen tijdens de opstartfase en gedurende 48 uur na het voltooien van de opstartfase, en in het geval dat er nieuwe neurologische symptomen ontstaan, totdat de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.7).

Behandeling van neurologische bijwerkingen
Bij het eerste teken van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. TALVEY moet worden onderbroken totdat de bijwerking is verdwenen (zie tabel 4). Er moet intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen worden geboden.

Orale toxiciteit

Orale bijwerkingen, waaronder dysgeusie, droge mond, dysfagie en stomatitis komen zeer vaak voor na behandeling met TALVEY (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van orale bijwerkingen. Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van orale toxiciteit voordoen en ondersteunende zorg moet worden geboden. Ondersteunende zorg kan bestaan uit speekselstimulerende middelen, steroïde mondspoeling of overleg met een voedingsdeskundige. TALVEY moet worden onderbroken of een minder frequente dosering moet worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Na verloop van tijd kan aanzienlijk gewichtsverlies optreden (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling moet regelmatig worden gecontroleerd op gewichtsverandering. Klinisch significant gewichtsverlies moet verder worden geëvalueerd. TALVEY moet worden onderbroken of een minder frequente dosering moet worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Ernstige infecties

Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die TALVEY kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten voor en tijdens behandeling met TALVEY regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op passende wijze worden behandeld. Profylactische antimicrobiële middelen moeten volgens de plaatselijke richtlijnen worden toegediend. TALVEY mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve ernstige infectie. TALVEY moet worden onderbroken zoals aangegeven (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen voordoen die een aanwijzing kunnen zijn voor een infectie.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die TALVEY kregen (zie rubriek 4.8).
Tijdens de behandeling met TALVEY moeten immunoglobulineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd. Intraveneuze of subcutane immunoglobulinetherapie werd gebruikt om patiënten met hypogammaglobulinemie te behandelen. De patiënten moeten worden behandeld volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling, met inbegrip van voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibiotische of antivirale profylaxe en immunoglobulinesubstitutie.

Cytopenieën

Therapiegerelateerde neutropenie, febriele neutropenie en trombocytopenie van graad 3 of 4 zijn waargenomen bij patiënten die TALVEY kregen. De meeste cytopenieën traden op tijdens de eerste 8 tot 10 weken. Het complete bloedbeeld moet bij de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden gecontroleerd. Ondersteunende zorg moet worden geboden volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling.
Patiënten met neutropenie moeten regelmatig op tekenen van infectie worden gecontroleerd. TALVEY moet worden onderbroken indien gerechtvaardigd (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

TALVEY kan huidreacties veroorzaken, waaronder huiduitslag, erytheem, palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom, alsmede nagelafwijkingen (zie rubriek 4.8). Huidreacties, waaronder progressie van huiduitslag, moeten worden gevolgd voor vroegtijdige interventie en behandeling met corticosteroïden. Bij graad 3 of hoger, of bij verergering van graad 1- of 2-uitslag, moeten ook orale steroïden worden toegediend. Bij huidreacties zonder huiduitslag kan dosisaanpassing worden overwogen (zie tabel 6).
Bij huidreacties en nagelafwijkingen moet TALVEY worden onderbroken op basis van de ernst en moeten richtlijnen van de instelling worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Vaccins

De immuunrespons op vaccins kan verminderd zijn wanneer TALVEY wordt gebruikt. De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met TALVEY is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 4 weken voor het begin van de behandeling, tijdens de behandeling en ten minste 4 weken na de behandeling.
Voor onverwachte blootstelling tijdens de zwangerschap, zie rubriek 4.6.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Alvorens de behandeling met TALVEY in te stellen, moet de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, geverifieerd worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis TALVEY (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 20
Dit middel bevat 0,4 mg/ml polysorbaat 20. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Talquetamab veroorzaakt het vrijkomen van cytokinen (zie rubriek 5.1) die de activiteit van cytochroom P450 (CYP)-enzymen kunnen onderdrukken, hetgeen kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan CYP-substraten. Het hoogste risico op interactie tussen geneesmiddelen wordt verwacht vanaf de start van de talquetamab opstartfase tot 9 dagen na de eerste onderhoudsdosis en tijdens en na CRS (zie rubriek 4.4). Controleer op toxiciteit of concentraties van geneesmiddelen die CYP (bijv. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substraten zijn, waarbij minimale concentratieveranderingen tot ernstige bijwerkingen kunnen leiden. De dosis van gelijktijdige CYP (bijv. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substraten moet zo nodig worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Een eventuele zwangerschap bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden uitgesloten voordat de behandeling met TALVEY wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis TALVEY.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van TALVEY bij zwangere vrouwen en er zijn ook geen gegevens uit dieronderzoek om het risico van TALVEY bij zwangerschap te beoordelen. Van menselijk IgG is bekend dat het na het eerste trimester van de zwangerschap de placenta passeert. Daarom bestaat de mogelijkheid dat talquetamab van de moeder op de zich ontwikkelende foetus wordt overgedragen. Niet bekend is welke effecten TALVEY op de zich ontwikkelende foetus heeft. TALVEY wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Als TALVEY tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, kan bij pasgeborenen een verminderde immuunrespons op vaccins worden verwacht. Daarom moeten vaccinaties met levende vaccins zoals BCG-vaccin bij pasgeborenen worden uitgesteld tot 4 weken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of talquetamab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat de kans op ernstige bijwerkingen van TALVEY bij met moedermelk gevoede zuigelingen onbekend is, mogen patiënten geen borstvoeding geven tijdens behandeling met TALVEY en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van talquetamab op de vruchtbaarheid. Effecten van talquetamab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn in dieronderzoek niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TALVEY heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die TALVEY krijgen het risico op een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten instructie krijgen het besturen van een voertuig of het bedienen van machines te vermijden tijdens en gedurende 48 uur na voltooiing van de opstartfase (zie rubriek 4.2) en bij het ontstaan van nieuwe neurologische symptomen, totdat de symptomen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren CRS (77%), dysgeusie (72%), hypogammaglobulinemie (67%), nagelafwijking (56%), skeletspierstelselpijn (48%), anemie (47%), vermoeidheid (43%), verlaagd gewicht (40%), rash (39%), huidaandoening (37%), droge mond (36%), neutropenie (35%), pyrexie (33%), xerose (32%), trombocytopenie (30%), bovenste-luchtweginfectie (29%), lymfopenie (27%), dysfagie (24%), diarree (25%), pruritus (23%), hoesten (23%), pijn (22%), verminderde eetlust (22%) en hoofdpijn (20%).

Ernstige bijwerkingen die bij patiënten werden gemeld waren CRS (13%), pyrexie (5%), ICANS (3,8%), sepsis (3,8%), COVID-19 (3,2%), bacteriële infectie (2,4%), pneumonie (2,4%), virale infectie (2,4%), neutropenie (2,1%) en pijn (2,1%).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren ICANS (1,1%) en verlaagd gewicht (0,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van TALVEY werd geëvalueerd bij 339 volwassen patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom, waaronder patiënten die in MonumenTAL-1 werden behandeld met TALVEY volgens het aanbevolen doseringsschema met of zonder voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie. De mediane duur van de behandeling was 7,4 (bereik: 0,0 tot 32,9) maanden.

Tabel 7 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die TALVEY kregen. De veiligheidsgegevens van TALVEY werden ook geëvalueerd bij de volledige behandelde populatie (N=501) waarbij geen bijkomende bijwerkingen werden geïdentificeerd.

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies staan hieronder geordend naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 7: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met TALVEY in MonumenTAL-1 (N = 339)

Systeem-/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentiecategorie**	**Elke graad (%)**	**Graad 3 of 4 (%)**
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bacteriële infectie[*]	Zeer vaak	40 (12%)	11 (3,2%)
Schimmelinfectie[*]	Zeer vaak	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19[*#]	Zeer vaak	63 (19%)	10 (2,9%)
Bovenste-luchtweginfectie[*]	Zeer vaak	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsis[*#]	Vaak	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumonie[*]	Vaak	23 (7%)	11 (3,2%)
Virale infectie[*]	Vaak	23 (7%)	6 (1,8%)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Neutropenie[*]	Zeer vaak	119 (35%)	103 (31%)
Anemie[*]	Zeer vaak	158 (47%)	99 (29%)
Trombocytopenie	Zeer vaak	101 (30%)	71 (21%)
Lymfopenie	Zeer vaak	91 (27%)	83 (25%)
Leukopenie	Zeer vaak	62 (18%)	38 (11%)
Hemorragie[1]	Vaak	27 (8%)	5 (1,5%)
Febriele neutropenie	Vaak	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Immuunsysteemaandoeningen			
'Cytokine release'-syndroom	Zeer vaak	260 (77%)	5 (1,5%)
Hypogammaglobulinemie[2]	Zeer vaak	227 (67%)	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	Zeer vaak	76 (22%)	4 (1,2%)
Hypokaliëmie	Zeer vaak	55 (16%)	12 (3,5%)
Hypofosfatemie[*]	Zeer vaak	49 (15%)	21 (6%)
Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	35 (11%)	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom[*]	Zeer vaak	26 (10%)	6 (2,3%)
Encefalopathie[3]	Zeer vaak	36 (11%)	0
Hoofdpijn[*]	Zeer vaak	69 (20%)	2 (0,6%)
Motore disfunctie[4]	Zeer vaak	38 (11%)	2 (0,6%)
Duizeligheid[*]	Zeer vaak	42 (12%)	8 (2,4%)
Sensorische neuropathie[5]	Zeer vaak	34 (10%)	0
Ataxie	Soms	1 (0,3%)	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoesten[*]	Zeer vaak	78 (23%)	0
Dyspneu[6#]	Zeer vaak	39 (12%)	5 (1,5%)

Maagdarmstelselaandoeningen			
Dysgeusie‡[7]	Zeer vaak	245 (72%)	0
Droge mond‡	Zeer vaak	122 (36%)	0
Dysfagie	Zeer vaak	82 (24%)	3 (0,9%)
Diarree	Zeer vaak	84 (25%)	4 (1,2%)
Stomatitis[8]	Zeer vaak	67 (20%)	4 (1,2%)
Nausea	Zeer vaak	64 (19%)	0
Constipatie	Zeer vaak	61 (18%)	0
Orale pijn	Zeer vaak	42 (12%)	0
Buikpijn*	Zeer vaak	35 (10%)	1 (0,3%)
Braken	Zeer vaak	34 (10%)	2 (0,6%)
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	132 (39%)	12 (3,5%)
Huidaandoening*	Zeer vaak	124 (37%)	0
Xerose[9]	Zeer vaak	109 (32%)	0
Pruritus	Zeer vaak	79 (23%)	1 (0,3%)
Nagelafwijking*	Zeer vaak	191 (56%)	0
Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom	Vaak	31 (9%)	0
Alopecia	Vaak	30 (9%)	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Skeletspierstelselpijn*	Zeer vaak	164 (48%)	12 (3,5%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid*	Zeer vaak	147 (43%)	12 (3,5%)
Verlaagd gewicht	Zeer vaak	134 (40%)	11 (3,2%)
Pyrexie*	Zeer vaak	113 (33%)	6 (1,8%)
Pijn*	Zeer vaak	76 (22%)	7 (2,1%)
Oedeem[10]	Zeer vaak	59 (17%)	0
Injectieplaatsreactie[11]	Zeer vaak	45 (13%)	0
Koude rillingen	Zeer vaak	39 (12%)	1 (0,3%)
Onderzoeken			
Verlaagd fibrinogeen	Zeer vaak	52 (15%)	12 (3,5%)
Verlengd aPTT	Zeer vaak	49 (15%)	0
Verhoogde transaminase[12]	Zeer vaak	48 (14%)	12 (3,5%)
Verhoogd INR	Zeer vaak	47 (14%)	1 (0,3%)
Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Zeer vaak	36 (11%)	16 (4,7%)

Bijwerkingen zijn gecodeerd met behulp van MedDRA-versie 24.0.

‡ Volgens CTCAE v4.03 is de maximale toxiciteitsgraad voor dysgeusie 2 en de maximale toxiciteitsgraad voor droge mond 3.

* Gegroepeerde term

\# Bevat fatale afloop/aflopen

1 Hemorragie omvat: conjunctiva hemorragie, epistaxis, hematoom, hematurie, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, periorbitale bloeding, petechiae, rectale hemorragie, subduraal hematoom en vaginale bloeding.

2 Hypogammaglobulinemie omvat: hypogammaglobulinemie en/of proefpersonen met laboratorium IgG-spiegels lager dan 500 mg/dl na behandeling met talquetamab.

3 Encefalopathie omvat: agitatie, amnesie, afasie, bradyfrenie, verwarde toestand, delirium, desoriëntatie, encefalopathie, hallucinatie, lethargie, geheugenvermindering, rusteloosheid, slaapstoornis en somnolentie.

4 Motore disfunctie omvat: dysgrafie, dysfonie, loopstoornis, spierspasmen, spierzwakte en tremor.

5 Sensorische neuropathie omvat: dysesthesie, hypo-esthesie, hypo-esthesie oraal, neuralgie, perifere sensorische neuropathie, ischias en vestibulaire neuronitis.

6 Dyspneu omvat: acute ademstilstand, dyspneu, inspanningskortademigheid, respiratoir falen en tachypneu.

7 Dysgeusie omvat: ageusie, dysgeusie, hypogeusie en smaakstoornis.

8 Stomatitis omvat: cheilitis, glossitis, glossodynie, mondulceratie, oraal ongemak, erytheem van het mondslijmvlies, orale pijn, stomatitis, gezwollen tong, tong ongemak, tong erytheem, tongoedeem en tongulceratie.

9 Xerose omvat: droog oog, droge huid en xerose.

10 Oedeem omvat: vochtretentie, gingivale zwelling, hypervolemie, gewrichtszwelling, lipzwelling, oedeem, perifeer oedeem, periorbitaal oedeem, perifere zwelling en zwelling.

11 Injectieplaatsreactie omvat: ongemak op injectieplaats, injectieplaatserytheem, injectieplaatsbloeding, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsirritatie, plaque op injectieplaats, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash en injectieplaatsreactie.

12 Verhoogde transaminase omvat: verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase en verhoogde transaminasen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

'Cytokine release'-syndroom
In MonumenTAL-1 (N = 339) trad CRS op bij 77% van de patiënten. De meeste voorvallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 optraden bij 1,5% van de patiënten. Eenendertig procent (31%) van de patiënten had meer dan één CRS-voorval. De meeste voorvallen deden zich voor tijdens de opstartfase na de dosis van 0,01 mg/kg (29%), de dosis van 0,06 mg/kg (44%), de dosis van 0,3 mg/kg (voor patiënten die tweewekelijks [om de 2 weken] een dosis kregen; 33%), of de initiële behandeldosis (0,4 mg/kg [30%] of 0,8 mg/kg [12%]). Minder dan 4% van de CRS-voorvallen deden zich voor vanaf week 5; alle voorvallen waren van graad 1. De mediane tijd tot het optreden van CRS was 27 uur vanaf de laatste dosis, 91% van de voorvallen deed zich voor binnen 48 uur na de laatste dosis, en de mediane duur was 17 uur. Tocilizumab, corticosteroïden en tocilizumab in combinatie met corticosteroïden werden gebruikt voor de behandeling van CRS bij respectievelijk 39%, 5% en 3,5% van de CRS-voorvallen. Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): koorts (76%), hypotensie (15%), koude rillingen (12%), hypoxie (7%), hoofdpijn (4,7%), tachycardie (5%) en verhoogde transaminasen (aspartaataminotransferase [1,5%] en alanine-aminotransferase [0,9%]).

Neurologische bijwerkingen
In MonumenTAL-1 (N = 339) werden voorvallen van neurologische toxiciteit gemeld bij 29% van de patiënten die TALVEY kregen. Voorvallen van neurologische toxiciteit waren van graad 1 (17%), graad 2 (11%), graad 3 (2,3%) of graad 4 (0,3%). De meest gemelde neurologische bijwerking was hoofdpijn (9%).

ICANS-voorvallen werden alleen verzameld voor fase II in MonumenTAL-1. Bij de 265 patiënten in fase II kwam ICANS voor bij 9,8% (n = 26) van de patiënten. De meeste voorvallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 en 4 optraden bij 2,3% van de patiënten. De meest frequent gemelde klinische manifestaties van ICANS waren verwarde toestand (3,8%), desoriëntatie (1,9%), somnolentie (1,9%) en verlaagd bewustzijnsniveau (1,9%). Achtenzestig procent (68%) viel samen met CRS (tijdens CRS of binnen 7 dagen na het verdwijnen ervan). Drie procent (3%) van de patiënten had meer dan één ICANS-voorval. Bovendien werd in MonumenTAL-1 één fataal ICANS-voorval gemeld. De meeste patiënten kregen ICANS tijdens de opstartfase na de dosis van 0,01 mg/kg, van 0,06 mg/kg of na de initiële behandeldosis (0,4 mg/kg en 0,8 mg/kg) (elk 3%). De mediane tijd tot het ontstaan van ICANS was 28 uur na de laatste dosis, 68% van de voorvallen begon binnen 48 uur na de laatste dosis, 32% van de voorvallen trad op na 48 uur en de mediane duur was 9 uur.

Orale toxiciteit
In MonumenTAL-1 (N = 339) had 78% van de patiënten voorvallen van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 bij 2% van de patiënten voorkwamen. Voorvallen van orale toxiciteit omvatten dysgeusie, droge mond en dysfagie, en stomatitis werd gemeld.

Ernstige infecties
In MonumenTAL-1 (N = 339) traden graad 3- of graad 4-infecties op bij 19% van de patiënten; fatale infecties traden op bij 1,5% van de patiënten – COVID-19-pneumonie, schimmelsepsis, infectie en septische shock. De meest frequent gemelde (≥ 2%) infectie van graad 3 of 4 was pneumonie. Febriele neutropenie werd waargenomen bij 1% van de patiënten, waarbij 1,2% ernstige febriele neutropenie had. Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor controle en behandeling.

Hypogammaglobulinemie
Post-baseline IgG-waarden van minder dan 500 mg/dl die consistent zijn met hypogammaglobulinemie zijn gemeld bij 64% van de patiënten die werden behandeld met talquetamab in het wekelijkse doseringsschema van 0,4 mg/kg, bij 66% van de patiënten met het tweewekelijkse doseringsschema van 0,8 mg/kg en bij 71% van de patiënten met voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie (zie rubriek 4.4).

Huidreacties
In MonumenTAL-1 (N = 339) waren de meeste gevallen van rash van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 optraden bij 3,5% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden van rash vanaf de eerste behandeldosis was 22 dagen. De meeste huidbijwerkingen zonder rash waren van graad 1 of 2, met graad 3-pruritus bij 0,3% van de patiënten. Nagelafwijkingen kwamen voor bij 56% van de patiënten en waren van graad 1 of 2. Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen en klachten

De maximaal verdraagbare dosis van talquetamab is niet vastgesteld. In klinische studies zijn doses tot 1,2 mg/kg eenmaal per 2 weken en 1,6 mg/kg iedere maand toegediend.

Behandeling

In geval van een overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX29

Werkingsmechanisme

Talquetamab is een immunoglobuline G4 proline, alanine, alanine (IgG4 PAA) bispecifiek antilichaam gericht tegen GPRC5D en de CD3-receptor op T-cellen.

Talquetamab bevordert verhoogde T cel-gemedieerde cytotoxiciteit door rekrutering van T-cellen met CD3-expressie naar cellen met GPRC5D-expressie. Dit leidt tot activering van T-cellen en induceert vervolgens lysis van GPRC5D-dragende cellen, gemedieerd door afgescheiden perforine en diverse granzymen die zijn opgeslagen in de secretoire blaasjes van cytotoxische T-cellen. Gebaseerd op de expressie van GPRC5D op plasmacellen, met minimale tot geen expressie gedetecteerd op B-cellen en B-cel-precursors, richt talquetamab zich in het bijzonder op multipelmyeloomcellen.

Farmacodynamische effecten

In de eerste maand van de behandeling met talquetamab werden activering en herverdeling van T-cellen en inductie van serumcytokinen waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van TALVEY als monotherapie werd onderzocht bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in een enkelarmige, open-label-, multicentrische studie, MonumenTAL-1. In de studie werden patiënten opgenomen die eerder ten minste drie behandelingen hadden gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-monoklonaal antilichaam. Uitgesloten van de studie waren patiënten die in de afgelopen 3 maanden een T-cel-heroriëntatietherapie hadden gekregen, voorafgaande graad 3 of hoger CRS hadden gerelateerd aan een T-cel-heroriëntatietherapie, een allogene stamceltransplantatie in de afgelopen 6 maanden, een autologe stamceltransplantatie in de afgelopen 3 maanden, een beroerte of insult in de afgelopen 6 maanden, betrokkenheid van het CZS of klinische tekenen van meningeale betrokkenheid van multipel myeloom, plasmacelleukemie, POEMS-syndroom, primaire lichte keten-amyloïdose, actieve of gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte met uitzondering van vitiligo, verdwenen atopische dermatitis uit de kindertijd, en eerdere ziekte van Graves die euthyroïde was op basis van klinische symptomen en laboratoriumtests.
Patiënten kregen wekelijks TALVEY 0,4 mg/kg subcutaan, na twee opstartdoses (0,01 en 0,06 mg/kg) in de eerste week van de behandeling, of TALVEY 0,8 mg/kg subcutaan tweewekelijks (om de 2 weken), na drie opstartdoses (0,01, 0,06 en 0,3 mg/kg), tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten werden gedurende ten minste 48 uur na elke dosis TALVEY tijdens de opstartfase voor controle opgenomen in het ziekenhuis.

Van de 143 patiënten die werden behandeld met TALVEY 0,4 mg/kg per week en die geen voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie hadden ondergaan, was de mediane leeftijd 67 (bereik: 46 tot 86) jaar, 55% was man, 90% was blank en 8% was zwart of Afro-Amerikaans. De patiënten hadden een mediaan van 5 (bereik: 2 tot 13) eerdere therapieën gehad en 78% van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) gekregen. Vierennegentig procent (94%) van de patiënten was refractair voor hun laatste therapie, en 74% was refractair voor een PI, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam. Van de 132 patiënten van wie cytogenetische basisgegevens beschikbaar waren, waren hoog-risico-cytogenetische factoren (aanwezigheid van t(4:14), t(14:16) en/of del(17p)) aanwezig bij 31% van de patiënten. Drieëntwintig procent (23%) van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

Van de 145 patiënten die werden behandeld met TALVEY 0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken) en die geen voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie hadden ondergaan, was de mediane leeftijd 67 (bereik: 38 tot 84) jaar, 57% was man, 86% was blank en 6% was zwart of Afro-Amerikaans. De patiënten hadden een mediaan van 5 (bereik: 2 tot 17) eerdere therapieën gehad en 79% van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) gekregen. Vierennegentig procent (94%) van de patiënten was refractair voor hun laatste therapie en 69% was refractair voor een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam. Van de 128 patiënten van wie cytogenetische basisgegevens beschikbaar waren, waren hoog-risico-cytogenetische factoren (aanwezigheid van t(4:14), t(14:16) en/of del(17p)) aanwezig bij 29% van de patiënten. Zesentwintig procent (26%) van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

De werkzaamheidsresultaten werden gebaseerd op een algeheel responspercentage zoals vastgesteld via beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*) aan de hand van de IMWG-criteria. De mediane duur van de follow-up bij patiënten die wekelijks TALVEY 0,4 mg/kg kregen, was 18,8 maanden; een geschatte 51,5% van de responders behield respons gedurende ten minste 9 maanden.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten voor MMY1001 (MonumenTAL-1) bij patiënten die 0,4 mg/kg TALVEY per week kregen.

	0,4 mg/kg per week[a] (N = 143)
Algehele responspercentage (ORR: sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95%-BI (%)	(66,1; 81,1)
Stringente complete respons (sCR)	23,8%
Complete respons (CR)	9,8%
Zeer goede partiële respons (VGPR)	25,9%
Partiële respons (PR)	14,7%
Responsduur (*Duration of response*, DOR)	
Aantal responders	106
Mediane DOR (95%-BI) (maanden)	9,5 (6,7; 13,3)
Tijd tot eerste respons	
Aantal responders	106
Mediaan (bereik) (maanden)	1,2 (0,2; 10,9)
Percentage MRD-negativiteit[a]	
Percentage MRD-negativiteit bij alle behandelde patiënten, n (%)	44 (30,8%)
95%-BI (%)	(23,3; 39,0)
Percentage MRD-negativiteit[b] bij patiënten die CR of sCR bereiken	
Aantal patiënten met CR of beter	N = 48
Percentage MRD-negativiteit n (%)	26 (54,2%)
95%-BI (%)	(39,2; 68,6)

BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = minimale residuele ziekte (*minimal residual disease*)

[a] Het percentage MRD-negativiteit wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers dat op enig tijdstip na de eerste dosis en voorafgaand aan progressieve ziekte (PD) of daaropvolgende antimyeloomtherapie een MRD-negatieve status bereikte (bij 10^{-5}).

[b] Alleen MRD-bepalingen (testdrempel 10^{-5}) binnen 3 maanden na het bereiken van CR/sCR tot overlijden/progressie/volgende therapie (exclusief) zijn in aanmerking genomen.

De mediane duur van de follow-up bij patiënten die tweewekelijks TALVEY 0,8 mg/kg kregen, was 12,7 maanden; een geschatte 76,3% van de responders behield respons gedurende ten minste 9 maanden.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten voor MMY1001 (MonumenTAL-1) bij patiënten die tweewekelijks (om de 2 weken) 0,8 mg/kg TALVEY kregen.

	0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken)[a] (N = 145)
Algehele responspercentage (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95%-BI (%)	(63,7; 78,9)
Stringente complete respons (sCR)	29,7%
Complete respons (CR)	9,0%
Zeer goede partiële respons (VGPR)	22,1%
Partiële respons (PR)	11,0%
Responsduur (*Duration of response*, DOR)	
Aantal responders	104
Mediane DOR (95%-BI) (maanden)	NE (13,0, NE)
Tijd tot eerste respons	
Aantal responders	104
Mediaan (bereik) (maanden)	1,3 (0,2; 9,2)
Percentage MRD-negativiteit[a]	
Percentage MRD-negativiteit bij alle behandelde patiënten, n (%)	43 (29,7%)
95%-BI (%)	(22,4; 37,8)
Percentage MRD-negativiteit[b] bij patiënten die CR of sCR bereiken	
Aantal patiënten met CR of beter	N = 56
Percentage MRD-negativiteit n (%)	24 (42,9%)
95%-BI (%)	(29,7; 56,8)

BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = minimale residuele ziekte (*minimal residual disease*); NE = niet te schatten (*not estimable*)

[a] Het percentage MRD-negativiteit wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers dat op enig tijdstip na de eerste dosis en voorafgaand aan progressieve ziekte (PD) of daaropvolgende antimyeloomtherapie een MRD-negatieve status bereikte (bij 10^{-5}).

[b] Alleen MRD-bepalingen (testdrempel 10^{-5}) binnen 3 maanden na het bereiken van CR/sCR tot overlijden/progressie/volgende therapie (exclusief) zijn in aanmerking genomen.

De ORR-resultaten waren consistent voor de vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder het aantal eerdere behandellijnen, het refractair zijn op eerdere therapie en cytogenetisch risico bij aanvang.

Immunogeniciteit

In MonumenTAL-1 werden 363 patiënten die werden behandeld met subcutane talquetamab als monotherapie in een dosis van 0,4 mg/kg wekelijks of 0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken), met of zonder voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie, onderzocht op antilichamen tegen talquetamab. Na behandeling met 0,4 mg/kg per week of 0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken) ontwikkelden 130 van 363 patiënten (35,8%) antilichamen tegen talquetamab. De incidentie van therapiegerelateerde neutraliserende antilichamen tegen talquetamab was 18,2% (66/363).
Er was geen klinisch betekenisvolle invloed van anti-talquetamab antilichamen op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van talquetamab.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TALVEY in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.
Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.
Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dosis 0,4 mg/kg per week

Talquetamab vertoonde een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek na subcutane toediening over een dosisbereik van 0,005 mg/kg tot 0,8 mg/kg per week (0,0125 tot 2 keer de aanbevolen dosis van 0,4 mg/kg per week). De gemiddelde accumulatieverhouding tussen de 1e en de 7e wekelijkse dosis talquetamab 0,4 mg/kg was respectievelijk 3,9- en 4,5-voudig voor C_{max} en AUC_{tau}.

De farmacokinetische parameters van talquetamab na de 1e en 7e aanbevolen wekelijkse dosis van 0,4 mg/kg worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: Farmacokinetische parameters van talquetamab na de eerste en de zevende aanbevolen wekelijkse dosis (0,4 mg/kg) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in MonumenTAL-1

Farmacokinetische parameters	1e dosis van 0,4 mg/kg	7e dosis van 0,4 mg/kg
T_{max} (dagen)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
C_{max} (ng/ml)	1.568 ± 1.185 (n = 21)	3.799 ± 2.411 (n = 13)
C_{dal} (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2.548 ± 1.308 (n = 13)
AUC_{tau} (ng·u/ml)	178.101 ± 130.802 (n = 17)	607.297 ± 371.399 (n = 10)

T_{max} = Tijd om de C_{max} te bereiken; C_{max} = Maximale waargenomen talquetamabconcentratie in serum; C_{dal} = Waargenomen talquetamabconcentratie in serum vóór de volgende dosis; AUC_{tau} = Oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve over het wekelijkse doseringsinterval. De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie, behalve voor T_{max} dat wordt gepresenteerd als mediaan (minimum, maximum).

Dosis 0,8 mg/kg tweewekelijks

Talquetamab vertoonde een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek na subcutane toediening over een dosisbereik van 0,8 mg/kg tot 1,2 mg/kg tweewekelijks (1,0 tot 1,5 keer de aanbevolen dosis van 0,8 mg/kg tweewekelijks). De gemiddelde accumulatieverhouding tussen de 1e en de 5e tweewekelijkse dosis talquetamab 0,8 mg/kg was respectievelijk 2,3- en 2,2-voudig voor C_{max} en AUC_{tau}.

De farmacokinetische parameters van talquetamab na de 1e en 5e aanbevolen tweewekelijkse onderhoudsdosis van 0,8 mg/kg worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Farmacokinetische parameters van talquetamab na de eerste en de vijfde aanbevolen tweewekelijkse (om de 2 weken) dosis (0,8 mg/kg) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in MonumenTAL-1

Farmacokinetische parameters	1e dosis van 0,8 mg/kg	5e dosis van 0,8 mg/kg
T_{max} (dagen)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C_{max} (ng/ml)	2.507 ± 1.568 (n = 33)	4.161 ± 2.021 (n = 19)
C_{dal} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1.831 ± 841 (n = 17)
AUC_{tau} (ng·u/ml)	675.764 ± 399.680 (n = 28)	1.021.059 ± 383.417 (n = 17)

T_{max} = Tijd om de C_{max} te bereiken; C_{max} = Maximale waargenomen talquetamabconcentratie in serum; C_{dal} = Waargenomen talquetamabconcentratie in serum vóór de volgende dosis; AUC_{tau} = Oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve over het tweewekelijkse doseringsinterval. De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie, behalve voor T_{max} dat wordt gepresenteerd als mediaan (minimum-maximum).

Absorptie

Op basis van het populatiefarmacokinetische model was de typische waarde van de biologische beschikbaarheid van talquetamab bij subcutane toediening 62% ten opzichte van intraveneuze toediening.

Bij een wekelijks doseringsschema van 0,4 mg/kg was de mediane (bereik) T_{max} van talquetamab na de 1e en 7e behandeldosis respectievelijk 3 (1 tot 8) dagen en 2 (1 tot 6) dagen.

Bij een tweewekelijks doseringsschema (om de 2 weken) van 0,8 mg/kg was de mediane (bereik) T_{max} van talquetamab na de 1e en 5e behandeldosis respectievelijk 3 (2 tot 14) dagen en 3 (1 tot 8) dagen.

Distributie

Op basis van het populatiefarmacokinetische model was de typische waarde van het distributievolume 4,3 l (22% CV [variatiecoëfficiënt]) voor het centrale compartiment en 5,8 l (83% CV) voor het perifere compartiment.

Eliminatie

Talquetamab vertoonde zowel een lineaire tijdsonafhankelijke als een tijdsafhankelijke klaring. Op basis van het populatiefarmacokinetische model en de post-hoc parameters van deelnemers die s.c.-doses kregen (N = 392), is de mediane totale klaring 1,64 l/dag bij initiële behandeling en 0,80 l/dag bij *steady state*. De tijdsafhankelijke klaring was goed voor 48,8% van de totale klaring bij de eerste behandeling en nam vervolgens exponentieel af tot < 5% rond week 16. Het concentratie-tijdprofiel op week 16 zou 90% van de *steady-state*-concentratie bereiken voor zowel het schema 0,4 mg/kg wekelijks als 0,8 mg/kg tweewekelijks. De mediane terminale halfwaardetijd was 7,56 dagen bij initiële behandeling, en 12,2 dagen bij *steady state*.

Speciale populaties

De farmacokinetische analyse omvat 86% blanke (n = 424), 9% zwarte (n = 43), 2,2% Aziatische (n = 11), en 2,8% overige (n = 14) deelnemers. Op basis van de analyse van populatie-PK hadden ras of etniciteit, geslacht en lichaamsgewicht (bereik: 40 tot 143 kg) geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van talquetamab.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van TALVEY is niet onderzocht bij pediatrische patiënten van 17 jaar en jonger.

Ouderen

Uit de resultaten van de populatiefarmacokinetische analyses blijkt dat leeftijd (33 tot 86 jaar) geen invloed had op de farmacokinetiek van talquetamab. Voor patiënten ≥ 85 jaar waren slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie tabel 12).

Tabel 12: Aandeel ouderen in de farmacokinetische (PK) studies met talquetamab

	Leeftijd 65-74 (aantal ouderen / totaal aantal)	**Leeftijd 75-84 (aantal ouderen / totaal aantal)**	**Leeftijd 85+ (aantal ouderen / totaal aantal)**
PK-studies	181/492	73/492	1/492

Nierinsufficiëntie

Er is geen officieel onderzoek met talquetamab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat lichte nierinsufficiëntie (60 ml/min ≤ absolute glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 90 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (30 ml/min ≤ absolute GFR < 60 ml/min) de farmacokinetiek van talquetamab niet significant beïnvloedde. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen officieel onderzoek met talquetamab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Met gebruikmaking van de NCI-classificatie geven de resultaten van populatiefarmacokinetische analyses aan dat milde leverinsufficiëntie (totaal bilirubine > 1 tot 1,5 keer de bovengrens van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT), of totaal bilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN) de farmacokinetiek van talquetamab niet significant beïnvloedde. Er zijn beperkte gegevens (n = 2) beschikbaar over deelnemers met matige leverinsufficiëntie, terwijl er geen gegevens beschikbaar zijn over deelnemers met ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een instrumentele molecule werd goed verdragen in algemene toxiciteitsstudies bij cynomolgusapen, maar de resultaten van deze studies met normale gezonde apen zijn beperkt vertaalbaar naar multipel-myeloompatiënten.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van talquetamab te bepalen.

Reproductietoxicologie en vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten van talquetamab op de reproductie en de foetale ontwikkeling te onderzoeken. Er is geen onderzoek uitgevoerd om de effecten van talquetamab op de vruchtbaarheid te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

EDTA-dinatriumzoutdihydraat
Ijsazijn (E260)
Polysorbaat 20 (E432)
Natriumacetaattrihydraat
Sacharose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Bereide spuit

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot maximaal 24 uur bij 2 tot 8 °C, gevolgd door maximaal 24 uur bij een temperatuur van 15 tot 30 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik; deze mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Weggooien indien langer dan 24 uur gekoeld of langer dan 24 uur bij omgevingstemperatuur bewaard.

De bereide spuit moet beschermd tegen licht worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie
1,5 ml oplossing voor injectie in een glazen type 1 injectieflacon met een elastomeren stop en een aluminium afdichting met een lichtgroene flip-off dop, die 3 mg talquetamab bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie
1 ml oplossing voor injectie in een glazen type 1 injectieflacon met een elastomeren stop en een aluminium afdichting met een violetkleurige flip-off dop, die 40 mg talquetamab bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons met TALVEY worden geleverd als gebruiksklare oplossing voor injectie die vóór toediening niet hoeft te worden verdund.

TALVEY-injectieflacons van verschillende concentraties mogen niet worden gecombineerd om de onderhoudsdosis te bereiken.

Voor de bereiding en toediening van TALVEY moet een aseptische werkwijze worden gebruikt.

Bereiding van TALVEY

- Zie de volgende referentietabellen voor de bereiding van TALVEY
  - Gebruik tabel 13 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,01 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 2 mg/ml.

Tabel 13: Injectievolumes met injectieflacon TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) voor opstartdosis 1 (0,01 mg/kg)

	Lichaamsgewicht (kg)	**Totale dosis[a] (mg)**	**Injectievolume (ml)**	**Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,5 ml)**
Dosis 0,01 mg/kg	35 t/m 39	0,38	0,19	1
	40 t/m 45	0,42	0,21	1
	46 t/m 55	0,5	0,25	1
	56 t/m 65	0,6	0,3	1
	66 t/m 75	0,7	0,35	1
	76 t/m 85	0,8	0,4	1
	86 t/m 95	0,9	0,45	1
	96 t/m 105	1,0	0,5	1
	106 t/m 115	1,1	0,55	1
	116 t/m 125	1,2	0,6	1
	126 t/m 135	1,3	0,65	1
	136 t/m 145	1,4	0,7	1
	146 t/m 155	1,5	0,75	1
	156 t/m 160	1,6	0,8	1

[a] De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

  - Gebruik tabel 14 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,06 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 2 mg/ml.

Tabel 14: Injectievolumes met injectieflacon TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) voor opstartdosis 2 (0,06 mg/kg)

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis[a] (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,5 ml)
Dosis 0,06 mg/kg	35 t/m 39	2,2	1,1	1
	40 t/m 45	2,6	1,3	1
	46 t/m 55	3	1,5	1
	56 t/m 65	3,6	1,8	2
	66 t/m 75	4,2	2,1	2
	76 t/m 85	4,8	2,4	2
	86 t/m 95	5,4	2,7	2
	96 t/m 105	6	3	2
	106 t/m 115	6,6	3,3	3
	116 t/m 125	7,2	3,6	3
	126 t/m 135	7,8	3,9	3
	136 t/m 145	8,4	4,2	3
	146 t/m 155	9	4,5	3
	156 t/m 160	9,6	4,8	4

[a] De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 15 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,4 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 40 mg/ml.

Tabel 15: Injectievolumes met injectieflacon TALVEY 40 mg/ml voor opstartdosis 3 (0,4 mg/kg) en de onderhoudsfase (0,4 mg/kg) voor het wekelijks doseringsschema

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis[a] (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,0 ml)
Dosis 0,4 mg/kg	35 t/m 39	14,8	0,37	1
	40 t/m 45	16	0,4	1
	46 t/m 55	20	0,5	1
	56 t/m 65	24	0,6	1
	66 t/m 75	28	0,7	1
	76 t/m 85	32	0,8	1
	86 t/m 95	36	0,9	1
	96 t/m 105	40	1	1
	106 t/m 115	44	1,1	2
	116 t/m 125	48	1,2	2
	126 t/m 135	52	1,3	2
	136 t/m 145	56	1,4	2
	146 t/m 155	60	1,5	2
	156 t/m 160	64	1,6	2

[a] De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 16 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,8 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 40 mg/ml.

Tabel 16: Injectievolumes met injectieflacon TALVEY 40 mg/ml voor de onderhoudsfase (0,8 mg/kg) voor het tweewekelijks doseringsschema

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis[a] (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,0 ml)
Dosis 0,8 mg/kg	35 t/m 39	29,6	0,74	1
	40 t/m 45	34	0,85	1

	46 t/m 55	40	1	1
	56 t/m 65	48	1,2	2
	66 t/m 75	56	1,4	2
	76 t/m 85	64	1,6	2
	86 t/m 95	72	1,8	2
	96 t/m 105	80	2	2
	106 t/m 115	88	2,2	3
	116 t/m 125	96	2,4	3
	126 t/m 135	104	2,6	3
	136 t/m 145	112	2,8	3
	146 t/m 155	120	3	3
	156 t/m 160	128	3,2	4

[a] De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Controleer dat de TALVEY-oplossing voor injectie kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vreemde deeltjes bevat.
- Haal de TALVEY-injectieflacon van de juiste sterkte uit de gekoelde opslag (2 °C – 8 °C) en breng deze gedurende ten minste 15 minuten op omgevingstemperatuur (15 °C – 30 °C). Verwarm TALVEY niet op een andere manier.
- Draai de injectieflacon, na het bereiken van de omgevingstemperatuur, ongeveer 10 seconden voorzichtig rond om te mengen. Niet schudden.
- Zuig het vereiste TALVEY-injectievolume met behulp van een overloopnaald op uit de injectieflacon(s) in een injectiespuit van de juiste grootte.
    - Elk injectievolume mag niet meer dan 2,0 ml bedragen. Verdeel doses waarvoor meer dan 2,0 ml nodig is gelijkmatig over meerdere spuiten.
- TALVEY is compatibel met injectienaalden van roestvrij staal en injectiespuiten van polypropyleen of polycarbonaat.
- Vervang de overloopnaald door een naald voor injectie van de juiste grootte.
- Als de bereide spuit in de koelkast wordt bewaard, laat de oplossing dan voor toediening op omgevingstemperatuur komen.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1748/001 (2 mg/ml)
EU/1/23/1748/002 (40 mg/ml)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16/10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.