ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Jedna fiolka o pojemności 1,5 ml zawiera 3 mg talkwetamabu (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Jedna fiolka o pojemności 1 ml zawiera 40 mg talkwetamabu (40 mg/ml).

Talkwetamab jest humanizowaną immunoglobuliną g4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi sprzężonemu z białkiem G z rodziny C, grupa 5, członek D (GPRC5D) i receptorom różnicowania klastra 3 (CD3), wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 0,4 mg/ml polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolalności 287-290 mOsm/kg.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkt TALVEY jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym TALVEY powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt TALVEY powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i toksyczności neurologicznej, w tym zespołu

neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Dawkowanie

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej).

Produkt TALVEY należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z tabelą 1. U pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg masy ciała raz na tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie.

Tabela 1: Zalecana dawka produktu leczniczego TALVEY

Schemat dawkowania	Faza	Dzień	dawka produktu leczniczego TALVEY[a]
Schemat dawkowania co tydzień	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg
		Dzień 3[b]	0,06 mg/kg
		Dzień 5[b]	0,4 mg/kg
	Faza leczenia	Następnie raz w tygodniu[c]	0,4 mg/kg
Schemat dawkowania co dwa tygodnie	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg
		Dzień 3[b]	0,06 mg/kg
		Dzień 5[b]	0,4 mg/kg
		Dzień 7[b]	0,8 mg/kg
	Faza leczenia	Następnie co 2 tygodnie[c]	0,8 mg/kg

[a] Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie.

[b] Dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych.

[c] Zachować co najmniej 6-dniową przerwę między dawkami podawanymi co tydzień i co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami podawanymi co dwa tygodnie.

Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej, aby mogli być monitorowani przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek wstępnej fazy stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia
Pacjenci powinni być leczeni produktem leczniczym TALVEY do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY we wstępnej fazie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji.

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg lub odpowiednik)
- Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik)
- Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik)

Produkty lecznicze w premedykacji powinny być podane przed kolejnymi dawkami produktu leczniczego TALVEY u pacjentów, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2), lub u pacjentów, u których wystąpił CRS (tabela 3).

Zapobieganie zakażeniu
Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy rozważyć zastosowanie profilaktyki w celu zapobiegania zakażeniom, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Opóźnienia podania dawki

W przypadku opóźnienia podania dawki produktu leczniczego TALVEY, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2 i odpowiednio wznowić dawkowanie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie (patrz Dawkowanie powyżej). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania terapii produktem leczniczym TALVEY po opóźnieniu podania dawki

Schemat dawkowania	**Ostatnia podana dawka**	**Czas od podania ostatniej dawki**	**Zalecenia dla produktu leczniczego TALVEY***
Schemat dawkowania co tydzień	0,01 mg/kg	Więcej niż 7 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 do 28 dni	Powtórzyć dawkę 0,06 mg/kg
		Więcej niż 28 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 do 35 dni	Powtórzyć dawkę 0,4 mg/kg
		36 do 56 dni	Wznowić w dawce 0,06 mg/kg
		Więcej niż 56 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg
Schemat dawkowania co 2 tygodnie	0,01 mg/kg	Więcej niż 7 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 do 28 dni	Powtórzyć dawkę 0,06 mg/kg
		Więcej niż 28 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 do 35 dni	Powtórzyć dawkę 0,4 mg/kg
		36 do 56 dni	Wznowić w dawce 0,06 mg/kg
		Więcej niż 56 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 do 35 dni	Powtórzyć dawkę 0,8 mg/kg
		36 do 56 dni	Wznowić w dawce 0,4 mg/kg
		Więcej niż 56 dni	Wznowić w dawce 0,01 mg/kg

* Przed podaniem dawki produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. Po ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego TALVEY należy odpowiednio wznowić dawkowanie co tydzień lub co dwa tygodnie (patrz punkt 4.2).

Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych
Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu opanowania toksyczności związanej z produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego TALVEY po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 2.

Zalecane działania dotyczące postępowania w przypadku CRS i ICANS przedstawiono w tabelach 3 i 4. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych - patrz tabela 6.

Zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome,CRS)
CRS należy rozpoznać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Należy ocenić i leczyć inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia. W przypadku podejrzenia CRS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia CRS i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 3. Jeśli CRS wystapi należy zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS. Należy rozważyć przeprowadzenie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Tabela 3: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku CRS

Stopień CRS[a]	Działania z TALVEY	Tocilizumab[b]	Kortykosteroidy[c]
Stopień 1 Temperatura ≥ 38°C[d]	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia CRS. Podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY.	Można rozważyć zastosowanie.	Nie dotyczy
Stopień 2 Temperatura ≥ 38°C[d] z: • Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania wazopresorów, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie[e] lub przedmuchu.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia CRS. Przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania.	Podawać tocilizumab[c] w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg). Powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu. Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.	Jeśli w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia stosowania tocilizumabu nie nastąpi poprawa, należy podawać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę przez 3 dni.
Stopień 3 Temperatura ≥38°C[d] z: • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o wysokim przepływie[e], maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego	<u>Czas trwania < 48 godzin</u> Jak w stopniu 2. <u>Powtarzające się lub Czas trwania ≥ 48 godzin</u> Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.	Podawać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg). W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu. Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.	W przypadku braku poprawy podawać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon (np. 10 mg dożylnie co 6 godzin). Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę przez 3 dni.

Stopień 4 Temperatura ≥ 38°C[d] z: • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub • Zapotrzebowaniem na tlen przy dodatnim ciśnieniu (np. ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP], intubacja i wentylacja mechaniczna).	Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.	Podawać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg). W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu. Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.	Jak wyżej lub podawać metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dożylnie na dobę przez 3 dni, według uznania lekarza. W przypadku braku poprawy lub pogorszenia stanu należy rozważyć zmianę leków immunosupresyjnych.[c]

[a] Na podstawie klasyfikacji ASTCT dla CRS (Lee i wsp. 2019).

[b] Szczegółowe informacje można znaleźć w drukach informacyjnych tocilizumabu.

[c] W przypadku CRS niereagującego na leczenie należy postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.

[d] Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy).

[e] Kaniula nosowa o małym przepływie - ≤ 6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie - > 6 l/min.

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY i rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu ICANS należy zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS

Stopień ICANS[a, b]	**Jednocześnie CRS**	**Brak jednoczesnego CRS**
Stopień 1 ICE[c] wynik 7-9 lub obniżony poziom świadomości[d]: wybudza się spontanicznie.	Postępowanie w przypadku CRS zgodnie z tabelą 3. Monitorowanie objawów neurologicznych i rozważenie konsultacji i oceny neurologicznej, według uznania lekarza.	Monitorowanie objawów neurologicznych i rozważenie konsultacji i oceny neurologicznej, według uznania lekarza.
	Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia ICANS. Należy rozważyć stosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów drgawkowych.	

<table>
<tr><td rowspan="2">Stopień 2

ICE[c] wynik 3-6

lub obniżony poziom świadomości[d]: budzi się w reakcji na głos.</td><td>Podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3 dotyczącą leczenia CRS.

W przypadku braku poprawy po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem, należy podawać deksametazon[e] w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeśli wcześniej nie stosowano innych kortykosteroidów. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</td><td>Podawać deksametazon[e] w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia ICANS.

Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i innych specjalistów w celu dalszej oceny.

Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stopień 3

ICE[c] wynik 0-2
(Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjenta można pobudzić (np. przytomny z afazją globalną) i zdolny do przeprowadzenia oceny)

lub ma obniżony poziom świadomości[d]: budzi się tylko na bodziec dotykowy,

lub występują napady drgawkowe:[d]
• jakikolwiek napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub
• napady niedrgawkowe w elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji,

lub występuje podwyższone ciśnienie śródczaszkowe: ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym[d].</td><td>Podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3 dotyczącą leczenia CRS.

Podać deksametazon[e] 10 mg dożylnie z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</td><td>Podawać deksametazon[e] w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i innych specjalistów w celu dalszej oceny.

<u>Pierwsze wystąpienie:</u>
Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia ICANS.

Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania.

<u>Powtarzające się:</u>
Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td rowspan="2">Stopień 4

ICE[c] wynik 0
(Pacjent nie reaguje na bodźce i jest niezdolny do przeprowadzenia oceny ICE)

lub ma obniżony poziom świadomości[d]:
• pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub
• stupor lub śpiączka,

lub występują napady drgawkowe:[d]
• zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (> 5 minut) lub
• powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi,

lub występują zaburzenia motoryczne[d]:
• głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczy lub niedowład poprzeczny,

lub występuje podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu[d], z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak:
• rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub
• postawa decerebralna lub dekortykalna, lub
• porażenie nerwu czaszkowego VI, lub
• obrzęk brodawkowaty lub
• triada Cushinga.</td>
<td>Podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3 dotyczącą leczenia CRS.

Podać deksametazon[e] 10 mg dożylnie i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.

Alternatywnie można rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni.</td>
<td>Podać deksametazon[e] w dawce 10 mg dożylnie i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.

Alternatywnie można rozważyć podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dawce 1000 mg na dobę przez 3 dni; jeśli nastąpi poprawa, należy postępować jak powyżej.</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.

Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i innych specjalistów w celu dalszej oceny.

W przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego/obrzęku mózgu należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.</td>
</tr>
</table>

[a] Postępowanie zależy od najpoważniejszego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

[b] Ocena ASTCT 2019 dla ICANS.

[c] Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do przeprowadzenia oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: **Orientację (**orientacja w roku, miesiącu, mieście, szpitalu = 4 punkty); **Nazywanie** (nazwanie 3 obiektów, np. wskazanie zegara, długopisu, guzika = 3 punkty); **Wykonywanie poleceń** (np. „pokazać 2 palce" lub „zamknąć oczy i wystawić język" = 1 punkt); **Pisanie** (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); i **Uwaga** (liczenie od 100 do tyłu przez dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie reaguje na bodźce i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.

[d] Nie wynika z żadnej innej przyczyny.

[e] Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

Tabela 5: Zalecane postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej (z wyłączeniem ICANS)

Działanie niepożądane	**Nasilenie[a]**	**Postępowanie**
Toksyczność neurologiczna[a] (z wyłączeniem ICANS)	Stopień 1	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia lub ustabilizowania się objawów toksyczności neurologicznej.[b]
	Stopień 2 Stopień 3 (pierwsze wystąpienie)	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy objawy toksyczności neurologicznej zmniejszą się do stopnia 1. lub niższego.[b] • Zastosować terapię wspomagającą.
	Stopień 3 (nawrót) Stopień 4	• Trwale odstawić stosowanie produktu leczniczego TALVEY. • Zastosować terapię wspomagającą, np. intensywną terapię.

[a] Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

[b] Tabela 2 przedstawia zalecenia dotyczące wznawiania leczenia produktem TALVEY, gdy nastąpiło opóźnienie w podaniu dawki.

Inne działania niepożądane

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	**Nasilenie**	**Modyfikacja dawki**
Ciężkie infekcje (patrz punkt 4.4)	Wszystkie stopnie	• Nie stosować schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z czynnym zakażeniem. • Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY w fazie stopniowego zwiększania dawki do czasu ustąpienia zakażenia.
	Stopień 3-4	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY w fazie leczenia do czasu poprawy stanu zakażenia do stopnia 2. lub niższego.
Cytopenie (patrz punkt 4.4)	Bezwzględna liczba neutrofili poniżej $0,5 \times 10^9$/l	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofili osiągnie wartość $0,5 \times 10^9$/l lub wyższą.
	Gorączka neutropeniczna	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofili osiągnie wartość $1,0 \times 10^9$/l lub wyższą i ustąpi gorączka.
	Stężenie hemoglobiny mniejsze niż 8 g/dl	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu osiągnięcia stężenia hemoglobiny 8 g/dl lub wyższego.
	Liczba płytek krwi poniżej 25 000/µL Liczba płytek krwi między 25 000/µL a 50 000/µL z krwawieniem	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy liczba płytek krwi osiągnie 25 000/µl lub więcej i nie będzie oznak krwawienia.

Toksyczność w jamie ustnej, w tym utrata masy ciała (patrz punkt 4.4)	Toksyczność niereagująca na leczenie wspomagające	Przerwać stosowanie TALVEY do czasu ustabilizowania się lub poprawy i rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania zmodyfikowanego harmonogramu w następujący sposób: • Jeśli obecna dawka wynosi 0,4 mg/kg co tydzień, należy zmienić ją na 0,4 mg/kg co dwa tygodnie • Jeśli obecna dawka wynosi 0,8 mg/kg co dwa tygodnie, należy zmienić ją na 0,8 mg/kg co cztery tygodnie
Reakcje skórne, w tym choroby paznokci (patrz punkt 4.4)	Stopień 3-4	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy działania niepożądane zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.
Inne niehematologiczne działania niepożądane[a] (patrz punkt4.8)	Stopień 3-4	• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy działania niepożądane zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.

[a] Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane lub brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt TALVEY jest przeznaczony do podawania podskórnego.

Wymaganą objętość produktu leczniczego TALVEY należy wstrzyknąć w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TALVEY można wstrzyknąć w tkankę podskórną w innych miejscach (np. w udo). Jeśli wymagane są wielokrotne podania, miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.

Produktu leczniczego TALVEY nie wolno wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub obszary, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda lub uszkodzona.

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt TALVEY może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. (patrz punkt 4.8). Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedociśnienie, dreszcze, niedotlenienie, ból głowy, tachykardię i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Terapię produktem leczniczym TALVEY należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki TALVEY, a przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TALVEY podczas fazy stopniowego zwiększania dawki należy zastosować premedykację (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.2).

Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiejkolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY. Potencjalne korzyści z leczenia należy dokładnie rozważyć w stosunku do ryzyka zdarzeń neurologicznych, a podczas podawania produktu leczniczego TALVEY tym pacjentom należy zachować zwiększoną ostrożność.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości. Należy unikać podczas CRS stosowania szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS (patrz punkt 4.2).

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały ciężkie lub zagrażające życiu toksyczne działania na układ nerwowy, w tym ICANS (patrz punkt 4.8).

Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały przypadki ICANS, w tym reakcje zakończone zgonem. Wystąpienie ICANS może być równoczesne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi stan splątania, obniżony poziom świadomości, dezorientację, senność, letarg i bradyfrenię.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie.
Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeni w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem

monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po następnej dawce produktu leczniczego TALVEY.

W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TALVEY, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Brak danych dotyczących stosowania talkwetamabu u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub z innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN ze względu na wykluczenie tych pacjentów z badania z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia ICANS.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn podczas fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY i przez 48 godzin po zakończeniu fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7).

Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych
Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające.

Toksyczność w jamie ustnej

Działania toksyczne w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, dysfagia i zapalenie jamy ustnej występują bardzo często podczas terapii produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności w jamie ustnej. Pacjentom należy doradzić, aby zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności w obrębie jamy ustnej, a także należy zapewnić leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające może obejmować środki pobudzające wydzielanie śliny, płukanie jamy ustnej steroidami lub konsultację z dietetykiem. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Z czasem może wystąpić znaczna utrata masy ciała (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia należy regularnie kontrolować zmianę masy ciała. Klinicznie istotna utrata masy ciała powinna być poddana dalszej ocenie. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym TALVEY i odpowiednio leczeni. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Produkt leczniczy TALVEY nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym ciężkim zakażeniem. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY, jak wskazano (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, gdy wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą wskazywać na zakażenie.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem leczniczym TALVEY należy monitorować stężenie immunoglobulin. U pacjentów z hipogammaglobulinemią stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami.

Cytopenie

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY obserwowano neutropenię stopnia 3. lub 4., gorączkę neutropeniczną i małopłytkowość. Większość cytopenii wystąpiła w ciągu pierwszych 8 do 10 tygodni. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia.
Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne

Produkt leczniczy TALVEY może powodować reakcje skórne, w tym wysypkę, rumień, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, a także zaburzenia paznokci (patrz punkt 4.8). Reakcje skórne, w tym progresję wysypki, należy monitorować w celu wczesnej interwencji i leczenia kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3. lub wyższego lub nasilającej się wysypki stopnia 1. lub 2. należy również podać doustne steroidy. W przypadku innych niż wysypka reakcji skórnych można rozważyć modyfikację dawki (patrz tabela 6).
W przypadku reakcji skórnych i zaburzeń paznokci należy wstrzymać podawanie produktu TALVEY w zależności od stopnia nasilenia i postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2).

Szczepionki

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu leczniczego TALVEY. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TALVEY. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Nieoczekiwane narażenie podczas ciąży, patrz punkt 4.6.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 20
Ten lek zawiera 0,4 mg/ml polisorbatu 20. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

Talkwetamab powoduje uwalnianie cytokin (patrz punkt 5.1), które mogą hamować aktywność cytochromu P450 (CYP), potencjalnie powodując zwiększoną ekspozycję substratów CYP. Największe ryzyko interakcji występuje od rozpoczęcia fazy stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY do 9 dni po pierwszej dawce terapeutycznej lub podczas i po zdarzeniu CRS (patrz punkt 4.4). W tym okresie należy monitorować toksyczność lub stężenia produktów leczniczych, które są substratami CYP (np. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) i w przypadku których minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanych leków będących substratami CYP (np. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6).

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy sprawdzić czy kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 3 miesiące po ostatniej dawce produktu leczniczego TALVEY.

Ciąża

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego TALVEY u kobiet w ciąży ani danych z badań na zwierzętach pozwalających ocenić ryzyko stosowania produktu leczniczego TALVEY w ciąży. Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego talkwetamab, może być potencjalnie przenoszony od matki do rozwijającego się płodu. Wpływ produktu leczniczego TALVEY na rozwijający się płód nie jest znany. Produkt leczniczy TALVEY nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Jeśli produkt leczniczy TALVEY jest przyjmowany w czasie ciąży, u noworodków można spodziewać się zmniejszonej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki. W związku z tym szczepienia noworodków szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje, takimi jak szczepionka BCG, należy odłożyć do 4. tygodnia życia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talkwetamab przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ potencjał wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią jest nieznany dla produktu leczniczego TALVEY, pacjentki nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym TALVEY i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu talkwetamabu na płodność. Wpływ talkwetamabu na płodność samców i samic nie został oceniony w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

TALVEY ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjenci otrzymujący produkt TALVEY są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby

unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn podczas i przez 48 godzin po zakończeniu fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.2), oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych, aż do ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: CRS (77%), zaburzenia smaku (72%), hipogammaglobulinemia (67%), zaburzenia paznokci (56%), ból mięśniowo-szkieletowy (48%), niedokrwistość (47%), zmęczenie (43%), zmniejszenie masy ciała (40%), wysypka (39%), zaburzenia skóry (37%), suchość w jamie ustnej (36%), neutropenia (35%), gorączka (33%), kseroza (32%), małopłytkowość (30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (29%), limfopenia (27%), dysfagia (24%), biegunka (25%), świąd (23%), kaszel (23%), ból (22%), zmniejszenie apetytu (22%) i ból głowy (20%).

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów obejmowały CRS (13%), gorączkę (5%), ICANS (3,8%), posocznicę (3,8%), COVID-19 (3,2%), zakażenie bakteryjne (2,4%), zapalenie płuc (2,4%), zakażenie wirusowe (2,4%), neutropenię (2,1%) i ból (2,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia leczenia były ICANS (1,1%) i zmniejszenie masy ciała (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniano u 339 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u pacjentów leczonych produktem leczniczym TALVEY w zalecanym schemacie dawkowania z lub bez wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T w badaniu MonumenTAL-1. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,4 (zakres: 0,0 do 32,9) miesięcy.

Tabela 7 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TALVEY. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=501), nie stwierdzając żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 7 Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym TALVEY w badaniu MonumenTAL-1 (N=339)

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	**Kategoria częstości**	**Każdy stopień (%)**	**Stopień 3. lub 4. (%)**
Zakażenia i zarażenia			
Zakażenie bakteryjne[*]	Bardzo często	40 (12%)	11 (3,2%)
Zakażenie grzybicze[*]	Bardzo często	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19[*#]	Bardzo często	63 (19%)	10 (2,9%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	98 (29%)	7 (2,1%)
Posocznica[*#]	Często	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Zapalenie płuc[*]	Często	23 (7%)	11 (3,2%)
Zakażenie wirusowe[*]	Często	23 (7%)	6 (1,8%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Neutropenia[*]	Bardzo często	119 (35%)	103 (30%)

Niedokrwistość*	Bardzo często	158 (47%)	99 (29%)
Małopłytkowość	Bardzo często	101 (30%)	71 (21%)
Limfopenia	Bardzo często	91 (27%)	83 (25%)
Leukopenia	Bardzo często	62 (18%)	38 (11%)
Krwotok[1]	Często	27 (8%)	5 (1,5%)
Gorączka neutropeniczna	Często	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Zaburzenia układu odpornościowego			
Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	260 (77%)	5 (1,5%)
Hipogammaglobulinemia[2]	Bardzo często	227 (67%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszony apetyt	Bardzo często	76 (22%)	4 (1,2%)
Hipokaliemia	Bardzo często	55 (16%)	12 (3,5%)
Hipofosfatemia*	Bardzo często	49 (15%)	21 (6%)
Hipomagnezemia	Bardzo często	35 (11%)	0
Zaburzenia układu nerwowego			
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego	Bardzo często	26 (9,8%)	6 (2,3%)
Encefalopatia[3]	Bardzo często	36 (11%)	0
Ból głowy*	Bardzo często	69 (20%)	2 (0,6%)
Dysfunkcja motoryczna[4]	Bardzo często	38 (11%)	2 (0,6%)
Zawroty głowy*	Bardzo często	42 (12%)	8 (2,4%)
Neuropatia czuciowa[5]	Bardzo często	34 (10%)	0
Ataksja	Niezbyt często	1 (0,3%)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel*	Bardzo często	78 (23%)	0
Duszność[6#]	Bardzo często	39 (12%)	5 (1,5%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaburzenia smaku‡[7]	Bardzo często	245 (72%)	0
Suchość w ustach‡	Bardzo często	122 (36%)	0
Dysfagia	Bardzo często	82 (24%)	3 (0,9%)
Biegunka	Bardzo często	84 (25%)	4 (1,2%)
Zapalenie jamy ustnej[8]	Bardzo często	67 (20%)	4 (1,2%)
Nudności	Bardzo często	64 (19%)	0
Zaparcia	Bardzo często	61 (18%)	0
Ból w jamie ustnej*	Bardzo często	42 (12%)	0
Ból brzucha*	Bardzo często	35 (10%)	1 (0,3%)
Wymioty	Bardzo często	34 (10%)	2 (0,6%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka*	Bardzo często	132 (39%)	12 (3,5%)
Zaburzenia skóry*	Bardzo często	124 (37%)	0
Kseroza[9]	Bardzo często	109 (32%)	0
Świąd	Bardzo często	79 (23%)	1 (0,3%)
Zaburzenia paznokci*	Bardzo często	191 (56%)	0
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Często	31 (9%)	0
Łysienie	Często	30 (9%)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból mięśniowo-szkieletowy*	Bardzo często	164 (48%)	12 (3,5%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie*	Bardzo często	147 (43%)	12 (3,5%)
Zmniejszona waga	Bardzo często	134 (40%)	11 (3,2%)
Gorączka*	Bardzo często	113 (33%)	6 (1,8%)
Ból*	Bardzo często	76 (22%)	7 (2,1%)
Obrzęk[10]	Bardzo często	59 (17%)	0
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia[11]	Bardzo często	45 (13%)	0
Dreszcze	Bardzo często	39 (12%)	1 (0,3%)
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie stężenia fibrynogenu	Bardzo często	52 (15%)	12 (3,5%)
Wydłużony czas PTT	Bardzo często	49 (15%)	0
Zwiększenie aktywności aminotransferaz[12]	Bardzo często	48 (14%)	12 (3,5%)

Zwiększenie INR	Bardzo często	47 (14%)	1 (0,3%)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Bardzo często	36 (11%)	16 (4,7%)

Działania niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA w wersji 24.0.

‡ Zgodnie z CTCAE v4.03 maksymalny stopień toksyczności dla zaburzeń smaku wynosi 2, a maksymalny stopień toksyczności dla suchości w jamie ustnej wynosi 3.

* Termin zgrupowany

\# Zawiera wynik(i) zakończony(e) zgonem

1 Krwotok obejmuje: krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, krwiomocz, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok okołooczodołowy, wybroczyny, krwotok z odbytu, krwiak podtwardówkowy i krwotok z pochwy.

2 Hipogammaglobulinemia obejmuje: hipogammaglobulinemię i (lub) pacjentów z laboratoryjnymi poziomami IgG poniżej 500 mg/dl po leczeniu talkwetamabem.

3 Encefalopatia obejmuje: pobudzenie, amnezję, afazję, bradyfrenię, stan splątania, majaczenie, dezorientację, encefalopatię, omamy, letarg, zaburzenia pamięci, niepokój, zaburzenia snu i senność.

4 Dysfunkcja ruchowa obejmuje: dysgrafię, dysfonię, zaburzenia chodu, skurcze mięśni, osłabienie mięśni i drżenie.

5 Neuropatia czuciowa obejmuje: dysestezję, hipoestezję, hipoestezję jamy ustnej, neuralgię, obwodową neuropatię czuciową, rwę kulszową i zapalenie nerwu przedsionkowego.

6 Duszność obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, duszność, duszność wysiłkową, niewydolność oddechową i tachypnoe.

7 Zaburzenia smaku obejmują: ageuzję, dysgeuzję, hipogeuzję i zaburzenia smaku.

8 Zapalenie jamy ustnej obejmuje: zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynię, owrzodzenie jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustnej, rumień błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, dyskomfort języka, rumień języka, obrzęk języka i owrzodzenie języka.

9 Kseroza obejmuje: suchość oczu i suchość skóry.

10 Obrzęk obejmuje: zatrzymanie płynów, obrzęk dziąseł, hiperwolemię, obrzęk stawów, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy i obrzęk okołooczodołowy.

11 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, złuszczanie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia i reakcję w miejscu wstrzyknięcia.

12 Podwyższenie aktywności aminotransferaz obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) CRS wystąpił u 77% pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,5% pacjentów. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia CRS. Większość zdarzeń wystąpiła podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg (29%), dawki 0,06 mg/kg (44%), dawki 0,3 mg/kg (u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę co dwa tygodnie [co 2 tygodnie]; 33%) lub początkowej dawki leczenia (0,4 mg/kg [30%] lub 0,8 mg/kg [12%]). Mniej niż 4% zdarzeń CRS wystąpiło od 5. tygodnia; wszystkie zdarzenia były stopnia 1. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 27 godzin od ostatniej dawki, 91% zdarzeń wystąpiło w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 17 godzin. Tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio w 39%, 5% i 3,5% zdarzeń CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę (76%), niedociśnienie (15%), dreszcze (12%), niedotlenienie (7%), ból głowy (4,7%), tachykardię (5%) i podwyższoną aktywność aminotransferaz (aminotransferazy asparaginianowej [1,5%] i aminotransferazy alaninowej [0,9%]).

Toksyczność neurologiczna

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) zdarzenia toksyczności neurologicznej zgłoszono u 29% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY. Zdarzenia toksyczności neurologicznej były stopnia 1. (17%), stopnia 2. (11%), stopnia 3. (2,3%) lub stopnia 4. (0,3%). Najczęściej zgłaszanym neurologicznym zdarzeniem toksycznym był ból głowy (9%).

Raporty o ICANS zebrano tylko dla fazy 2. badania MonumenTAL-1. Spośród 265 pacjentów w fazie 2, ICANS wystąpił u 9,8% (n=26) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły u 2,3% pacjentów. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami klinicznymi ICANS były stan splątania (3,8%), dezorientacja (1,9%), senność (1,9%) i obniżony poziom świadomości (1,9%). Sześćdziesiąt osiem procent (68%) wystąpiło jednocześnie z CRS (w trakcie lub w ciągu 7 dni od ustąpienia CRS). Trzy procent (3%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia ICANS. Ponadto w badaniu MonumenTAL-1 zgłoszono jedno śmiertelne zdarzenie ICANS. Większość pacjentów doświadczyła ICANS podczas fazy zwiększania dawki po

podaniu dawki 0,01 mg/kg, dawki 0,06 mg/kg lub początkowej dawki leczenia (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (po 3%). Mediana czasu do wystąpienia ICANS wynosiła 28 godzin od ostatniej dawki, 68% zdarzeń rozpoczęło się w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, 32% zdarzeń wystąpiło po 48 godzinach, a mediana czasu trwania ICANS wynosiła 9 godzin.

Toksyczność w jamie ustnej
W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) u 78% pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 2% pacjentów. Zgłaszano przypadki toksyczności w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania i zapalenie jamy ustnej.

Ciężkie zakażenia
W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) zakażenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 19% pacjentów; zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 1,5% pacjentów - zapalenie płuc związane z COVID-19, posocznica grzybicza, zakażenie i wstrząs septyczny. Najczęściej zgłaszanym (≥ 2%) zakażeniem stopnia 3. lub 4. było zapalenie płuc. Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 1% pacjentów, przy czym u 1,2% wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna. Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania znajdują się w punkcie 4.4.

Hipogammaglobulinemia
U 64% pacjentów leczonych talkwetamabem w schemacie dawkowania co tydzień 0,4 mg/kg, u 66% pacjentów w schemacie dawkowania co dwa tygodnie 0,8 mg/kg oraz u 71% pacjentów z wcześniejszą ukierunkowaną terapią limfocytami T (patrz punkt 4.4) odnotowano wyjściowe wartości IgG poniżej 500 mg/dl odpowiadające hipogammaglobulinemii.

Reakcje skórne
W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) większość przypadków wysypki była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 3,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki od pierwszej dawki terapeutycznej wynosiła 22 dni. Większość toksyczności skórnych innych niż wysypka była stopnia 1. lub 2., ze świądem stopnia 3. występującym u 0,3% pacjentów. Zaburzenia paznokci wystąpiły u 56% pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Wskazówki dotyczące postępowania znajdują się w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Maksymalna tolerowana dawka talkwetamabu nie została określona. W badaniach klinicznych podawano dawki do 1,2 mg/kg raz na 2 tygodnie i 1,6 mg/kg co miesiąc.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX29

Mechanizm działania

Talkwetamab jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T.

Talkwetamab promuje zwiększoną cytotoksyczność za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Prowadzi to do aktywacji limfocytów T i indukuje późniejszą lizę komórek z ekspresją GPRC5D za pośrednictwem wydzielanej perforyny i różnych granzymów przechowywanych w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych limfocytów T. W oparciu o ekspresję GPRC5D na komórkach plazmatycznych z minimalną lub zerową ekspresją wykrytą na limfocytach B i prekursorach limfocytów B, talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego.

Efekty farmakodynamiczne

W ciągu pierwszego miesiąca leczenia talkwetamabem obserwowano aktywację limfocytów T, redystrybucję limfocytów T oraz indukcję cytokin w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego TALVEY w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu MonumenTAL-1. Do badania włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Z badania wykluczono pacjentów, którzy stosowali ukierunkowaną terapię limfocytami T w ciągu 3 miesięcy, doświadczyli wcześniej CRS stopnia 3. lub wyższego związanego z jakąkolwiek terapią ukierunkowaną limfocytami T, przeszli allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, przeszli autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przebyli udar lub napad drgawkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, mieli objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego lub kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego, białaczkę plazmocytową, objawy zespołu POEMS, pierwotnej amyloidozy łańcuchów lekkich i czynną lub udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną w wywiadzie, z wyjątkiem bielactwa nabytego, wyleczonego atopowego zapalenia skóry w dzieciństwie i wcześniejszej choroby Graves'a, która była w stanie eutyreozy na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych.
Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg podskórnie raz w tygodniu, po podaniu dwóch początkowych dawek (0,01 i 0,06 mg/kg) w pierwszym tygodniu terapii, lub produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg podskórnie co dwa tygodnie (co 2 tygodnie), po podaniu trzech początkowych dawek (0,01, 0,06 i 0,3 mg/kg), do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 48 godzin po podaniu każdej dawki produktu leczniczego TALVEY w fazie zwiększania dawki.

Spośród 143 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii ukierunkowanej limfocytami T, mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: od 46 do 86 lat), 55% stanowili mężczyźni, 90% było rasy białej, a 8% było rasy czarnej lub Afroamerykanie. Pacjenci otrzymali medianę 5 (zakres: 2 do 13) wcześniejszych terapii, a 78% pacjentów otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Dziewięćdziesiąt cztery procent (94%) pacjentów miało oporność na ostatnią terapię, a 74% miało oporność na PI, czynnik immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38. Spośród 132 pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane cytogenetyczne, czynniki cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność mutacji t(4:14), t(14:16) i (lub) del(17p)) występowały u 31% pacjentów. Dwadzieścia trzy procent (23%) pacjentów miało plazmocytomy pozaszpikowe.

Spośród 145 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii ukierunkowanej limfocytami T, mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: od 38 do 84 lat), 57% stanowili mężczyźni, 86% osoby rasy białej, a 6% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Pacjenci otrzymali medianę 5 (zakres: 2 do 17) wcześniejszych terapii, a 79% pacjentów otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT). Dziewięćdziesiąt cztery procent (94%) pacjentów miało oporność na ostatnią terapię, a 69% miało oporność na inhibitor proteasomu, czynnik immunomodulujący i przeciwciało anty-CD38. Spośród 128 pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane cytogenetyczne, czynniki cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność mutacji t(4:14), t(14:16) i (lub) del(17p)) występowały u 29% pacjentów. Dwadzieścia sześć procent (26%) pacjentów miało plazmocytomy pozaszpikowe.

Wyniki skuteczności oparto na całkowitym odsetku odpowiedzi określonym przez Niezależną Komisję Weryfikacyjną przy użyciu kryteriów IMWG. Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu wynosiła 18,8 miesięcy; szacuje się, że u 51,5% pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 9 miesięcy.

Tabela 8: Wyniki skuteczności w badaniu MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu

	0,4 mg/kg raz w tygodniu [a] (N=143)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Rygorystyczna pełna odpowiedź (sCR)	23,8%
Pełna odpowiedź (CR)	9,8%
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	25,9%
Odpowiedź częściowa (PR)	14,7%
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	
Liczba respondentów	106
Mediana DOR (95% CI) (miesiące)	9,5 (6,7; 13,3)
Czas do pierwszej odpowiedzi	
Liczba respondentów	106
Mediana (zakres) (miesiące)	1,2 (0,2, 10,9)
Częstość ujemnego wyniku MRD[a]	
Częstość ujemnego wyniku MRD u wszystkich leczonych pacjentów, n (%)	44 (30,8%)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Częstość ujemnego wyniku MRD[b] u pacjentów osiągających CR lub sCR	
Liczba pacjentów z CR lub lepszą odpowiedzią	N=48
Częstość ujemnego wyniku MRD, n (%)	26 (54,2%)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI=przedział ufności; MRD=minimalna choroba resztkowa

[a] Częstość ujemnego wyniku MRD jest definiowana jako liczba (odsetek) uczestników, którzy uzyskali ujemny wynik MRD (na poziomie 10^{-5}) w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki początkowej, a przed progresją choroby (PD) lub kolejnym leczeniem przeciw szpiczakowi.

[b] Pod uwagę brane są wyłącznie oceny MRD (próg badania 10^{-5}) w ciągu 3 miesięcy od osiągnięcia CR/sCR do czasu zgonu/progresji/kontynuacji leczenia (wyłącznie).

Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg co dwa tygodnie wynosiła 12,7 miesięcy; szacuje się, że 76,3% pacjentów z odpowiedzią utrzymywało odpowiedź przez co najmniej 9 miesięcy.

Tabela 9: Wyniki skuteczności w badaniu MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg co dwa tygodnie.

	0,8 mg/kg co dwa tygodnie[a] (N=145)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Rygorystyczna pełna odpowiedź (sCR)	29,7%
Pełna odpowiedź (CR)	9,0%
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	22,1%
Odpowiedź częściowa (PR)	11,0%
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	
Liczba respondentów	104
Mediana DOR (95% CI) (miesiące)	NE (13,0, NE)
Czas do pierwszej odpowiedzi	
Liczba respondentów	104
Mediana (zakres) (miesiące)	1,3 (0,2; 9,2)
Częstość ujemnego wyniku MRD[a]	
Częstość ujemnego wyniku MRD u wszystkich leczonych pacjentów, n (%)	43 (29,7%)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Częstość ujemnego wyniku MRD[b] u pacjentów osiągających CR lub sCR, n (%)	
Liczba pacjentów z CR lub lepszą odpowiedzią	N=56
Częstość ujemnego wyniku MRD, n (%)	24 (42,9%)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI=przedział ufności; MRD=minimalna choroba resztkowa; NE=nie można oszacować

[a] Częstość ujemnego wyniku MRD jest definiowana jako liczba (odsetek) uczestników, którzy uzyskali ujemny wynik MRD (na poziomie 10^{-5}) w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki początkowej, a przed progresją choroby (PD) lub kolejnym leczeniem przeciw szpiczakowi.

[b] Pod uwagę brane są wyłącznie oceny MRD (próg badania 10^{-5}) w ciągu 3 miesięcy od osiągnięcia CR/sCR do czasu zgonu/progresji/kontynuacji leczenia (wyłącznie).

Wyniki ORR były spójne we wcześniej określonych podgrupach, w tym w odniesieniu do liczby wcześniejszych linii terapii, oporności na wcześniejszą terapię i ryzyka cytogenetycznego na początku badania.

Immunogenność

W badaniu MonumenTAL-1 u 363 pacjentów leczonych podskórnie talkwetamabem w monoterapii w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu lub 0,8 mg/kg raz na dwa tygodnie, z wcześniejszą terapią ukierunkowaną limfocytami T lub bez wcześniejszej terapii, oceniano przeciwciała przeciwko talkwetamabowi. Po leczeniu w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu lub 0,8 mg/kg raz na dwa tygodnie u 130 z 363 pacjentów (35,8%) wytworzyły się przeciwciała przeciwko talkwetamabowi. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących talkwetamab, związanych z leczeniem wyniosła 18,2% (66/363).
Przeciwciała przeciwko talkwetamabowi nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę, bezpieczeństwo ani skuteczność talkwetamabu.

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TALVEY we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.
Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dawka 0,4 mg/kg podawana co tydzień

Talkwetamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,005 do 0,8 mg/kg raz w tygodniu (0,0125 do 2 razy zalecanej dawki tygodniowej 0,4 mg/kg). Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a siódmą cotygodniową dawką talkwetamabu 0,4 mg/kg wynosił 3,9- i 4,5-krotność, odpowiednio, dla C_{max} i AUC_{tau}.

Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i siódmej zalecanej dawki cotygodniowej 0,4 mg/kg przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10: Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i siódmej zalecanej dawki tygodniowej (0,4 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim w badaniu MonumenTAL-1

Parametry farmakokinetyczne	Pierwsza dawka 0,4 mg/kg	Siódma dawka 0,4 mg/kg
T_{max} (dni)	2,93 (0,98 – 7,75) (n=21)	2,01 (0,94 – 5,97) (n=13)
C_{max} (ng/ml)	1568 ± 1185 (n=21)	3799 ± 2411 (n=13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2548 ± 1308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = Czas do osiągnięcia C_{max}; C_{max} = Maksymalne obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy; C_{trough} = Obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy przed podaniem kolejnej dawki; AUC_{tau} = Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w tygodniowym przedziale dawkowania. Dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe, z wyjątkiem T_{max}, który jest przedstawiony jako mediana (minimum, maksimum).

Dawka 0,8 mg/kg podawana co dwa tygodnie

Talkwetamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,8 do 1,2 mg/kg raz na dwa tygodnie (1,0 do 1,5 razy zalecanej dawki dwutygodniowej 0,8 mg/kg). Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a piątą dwutygodniową dawką talkwetamabu 0,8 mg/kg wynosił 2,3- i 2,2-krotność, odpowiednio, dla C_{max} i AUC_{tau}.

Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i piątej zalecanej dawki schematu podawania co 2 tygodnie 0,8 mg/kg przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i piątej zalecanej dawki dwutygodniowej (0,8 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim w badaniu MonumenTAL-1

Parametry farmakokinetyczne	Pierwsza dawka 0,4 mg/kg	Siódma dawka 0,4 mg/kg
T_{max} (dni)	2,83 (1,68 – 13,98) (n=33)	2,85 (0,96 – 7,82) (n=19)

C_{max} (ng/ml)	2507 ± 1568 (n=33)	4161 ± 2021 (n=19)
C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = Czas do osiągnięcia C_{max}; C_{max} = Maksymalne obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy; C_{trough} = Obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy przed podaniem kolejnej dawki; AUC_{tau} = Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w tygodniowym przedziale dawkowania. Dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe, z wyjątkiem T_{max}, który jest przedstawiony jako mediana (minimum, maksimum).

Wchłanianie

W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny typowa wartość biodostępności talkwetamabu wynosiła 62% po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym.

Przy schemacie dawkowania 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień mediana (zakres) T_{max} talkwetamabu po 1. i 7. dawce terapeutycznej wynosiła odpowiednio 3 (1 do 8) dni i 2 (1 do 6) dni.

Przy schemacie dawkowania 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie mediana (zakres) T_{max} talkwetamabu po 1. i 5. dawce terapeutycznej wynosiła odpowiednio, 3 (2 do 14) dni i 3 (1 do 8) dni.

Dystrybucja

Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej, typowa wartość objętości dystrybucji wynosiła 4,3 l (22% CV [współczynnik zmienności]) dla przedziału centralnego i 5,8 l (83% CV) dla przedziału obwodowego.

Wydalanie

Talkwetamab wykazywał zarówno liniowy klirens niezależny od czasu, jak i klirens zależny od czasu. W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny i parametry post hoc uczestników otrzymujących dawki sc. (N=392), mediana całkowitego klirensu wynosi 1,64 l/dobę w początkowym okresie leczenia i 0,80 l/dobę w stanie stacjonarnym. Klirens zależny od czasu stanowił 48,8% całkowitego klirensu w początkowym okresie leczenia, a następnie zmniejszył się wykładniczo do < 5% około 16. tygodnia. Profil stężenie-czas w tygodniu 16. osiągnąłby 90% stężenia w stanie stacjonarnym, zarówno dla schematu 0,4 mg/kg tygodniowo, jak i 0,8 mg/kg co dwa tygodnie. Mediana okresu półtrwania w fazie końcowej wynosiła 7,56 dni podczas leczenia wstępnego i 12,2 dni w stanie stacjonarnym.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyczna obejmuje 86% osób rasy białej (n=424), 9% osób rasy czarnej (n=43), 2,2% osób rasy azjatyckiej (n=11) i 2,8% osób rasy innej (n=14). W oparciu o analizę PK populacji, rasa lub pochodzenie etniczne, płeć i masa ciała (zakres: od 40 do 143 kg) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w wieku 17 lat i młodszych nie została zbadana.

Osoby w podeszłym wieku

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że wiek (33 do 86 lat) nie miały wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu. Dostępne były jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 85 lat (patrz tabela 12).

Tabela 12: Odsetek osób w podeszłym wieku w badaniach farmakokinetycznych (PK) talkwetamabu

	Wiek 65-74 (Liczba osób starszych / ogółem)	Wiek 75-84 (Liczba osób starszych / ogółem)	Wiek 85+ (Liczba osób starszych/ ogółem)
Badania PK	181/492	73/492	1/492

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek (60 ml/min ≤ całkowity współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 90 ml/min/) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ml/min/ ≤ całkowity GFR <60 ml/min/) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych uzyskane przy użyciu klasyfikacji NCI wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita >1 do 1,5-razy górnej granicy normy (GGN) i jakikolwiek wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub bilirubina całkowita ≤GGN i AspAT >GGN) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę talkwetamabu. Ograniczone są dane (n=2) od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cząsteczka narzędziowa była dobrze tolerowana w badaniach toksyczności ogólnej na małpach cynomolgus, ale wyniki tych badań przeprowadzonych na zdrowych małpach mają ograniczony wpływ na pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego lub genotoksycznego talkwetamabu.

Toksyczność reprodukcyjna i płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu talkwetamabu na reprodukcję i rozwój płodu. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ talkwetamabu na płodność

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian dwuwodny
Kwas octowy lodowaty (E260)
Polisorbat 20 (E432)
Sodu octan trójwodny
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Przygotowana strzykawka

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas przechowywania do 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, a następnie do 24 godzin w temperaturze od 15°C do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik; zwykle czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Produkt należy wyrzucić, jeśli był przechowywany dłużej niż 24 godziny w lodówce lub dłużej niż 24 godziny w temperaturze otoczenia.

Przygotowaną strzykawkę należy przechowywać w miejscu chronionym przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość zbiornika

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
1,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawierającego 3 mg talkwetamabu w fiolce ze szkła typu 1, z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z jasnozielonym przyciskiem flip-off.

Wielkość opakowania 1 fiolka.

TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
1 ml roztworu do wstrzykiwań zawierającego 40 mg talkwetamabu w fiolce ze szkła typu 1, z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z fioletowym przyciskiem flip-off.

Wielkość opakowania 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy TALVEY jest dostarczany w fiolkach jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań, który nie wymaga rozcieńczania przed podaniem.

Fiolki produktu TALVEY o różnych stężeniach nie powinny być łączone w celu uzyskania dawki terapeutycznej.

Do przygotowania i podawania produktu leczniczego TALVEY należy stosować technikę aseptyczną.

Przygotowanie produktu leczniczego TALVEY

- Do przygotowania wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY należy użyć poniższych tabel.

    - Należy skorzystać z tabeli 13, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta, dla dawki 0,01 mg/kg mc. przy użyciu fiolki TALVEY 2 mg/ml.

Tabela 13: Objętości wstrzyknięć przy użyciu fiolki TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) dla dawki 1. fazy stopniowego zwiększania dawki (0,01 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita[a] (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=1,5 ml)
Dawka 0,01 mg/kg	35 do 39	0,38	0,19	1
	40 do 45	0,42	0,21	1
	46 do 55	0,5	0,25	1
	56 do 65	0,6	0,3	1
	66 do 75	0,7	0,35	1
	76 do 85	0,8	0,4	1
	86 do 95	0,9	0,45	1
	96 do 105	1,0	0,5	1
	106 do 115	1,1	0,55	1
	116 do 125	1,2	0,6	1
	126 do 135	1,3	0,65	1
	136 do 145	1,4	0,7	1
	146 do 155	1,5	0,75	1
	156 do 160	1,6	0,8	1

[a] Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

    - Należy skorzystać z tabeli 14, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta, dla dawki 0,06 mg/kg mc. przy użyciu fiolki TALVEY 2 mg/ml.

Tabela 14: Objętości wstrzyknięć przy użyciu fiolki TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) dla dawki 2. fazy stopniowego zwiększania dawki (0,06 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita[a] (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=1,5 ml)
Dawka 0,06 mg/kg	35 do 39	2,2	1,1	1
	40 do 45	2,6	1,3	1
	46 do 55	3	1,5	1
	56 do 65	3,6	1,8	2
	66 do 75	4,2	2,1	2
	76 do 85	4,8	2,4	2
	86 do 95	5,4	2,7	2
	96 do 105	6	3	2
	106 do 115	6,6	3,3	3
	116 do 125	7,2	3,6	3
	126 do 135	7,8	3,9	3
	136 do 145	8,4	4,2	3
	146 do 155	9	4,5	3
	156 do 160	9,6	4,8	4

[a] Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

    - Należy skorzystać z tabeli 15, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta, dla dawki 0,4 mg/kg mc. przy użyciu fiolki TALVEY 40 mg/ml.

Tabela 15: Objętości wstrzyknięć przy użyciu fiolki TALVEY 40 mg/ml dla dawki 3. fazy stopniowego zwiększania dawki (0,4 mg/kg) i fazy leczenia (0,4 mg/kg) w ramach cotygodniowego schematu dawkowania

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita[a] (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=1 ml)
Dawka 0,4 mg/kg	35 do 39	14,8	0,37	1
	40 do 45	16	0,4	1
	46 do 55	20	0,5	1
	56 do 65	24	0,6	1
	66 do 75	28	0,7	1
	76 do 85	32	0,8	1
	86 do 95	36	0,9	1
	96 do 105	40	1	1
	106 do 115	44	1,1	2
	116 do 125	48	1,2	2
	126 do 135	52	1,3	2
	136 do 145	56	1,4	2
	146 do 155	60	1,5	2
	156 do 160	64	1,6	2

[a] Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

Należy skorzystać z tabeli 16, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki 0,8 mg/kg mc. przy użyciu fiolki TALVEY 40 mg/ml.

Tabela 16: Objętości wstrzyknięć przy użyciu fiolki TALVEY 40 mg/ml dla fazy leczenia (0,8 mg/kg) w ramach dwutygodniowego schematu dawkowania

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita[a] (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=1 ml)
Dawka 0,8 mg/kg	35 do 39	29,6	0,74	1
	40 do 45	34	0,85	1
	46 do 55	40	1	1
	56 do 65	48	1,2	2
	66 do 75	56	1,4	2
	76 do 85	64	1,6	2
	86 do 95	72	1,8	2
	96 do 105	80	2	2
	106 do 115	88	2,2	3
	116 do 125	96	2,4	3
	126 do 135	104	2,6	3
	136 do 145	112	2,8	3
	146 do 155	120	3	3
	156 do 160	128	3,2	4

[a] Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Sprawdzić, czy roztwór do wstrzykiwań jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony lub mętny, lub obecne są w nim obce cząstki.
- Wyjąć fiolkę o odpowiedniej mocy produktu leczniczego TALVEY z lodówki (2°C do 8°C) i pozostawić przez co najmniej 15 minut do uzyskania temperatury otoczenia (15°C do 30°C). Nie ogrzewać fiolki w żaden inny sposób.
- Po osiągnięciu temperatury otoczenia, delikatnie wirować fiolką przez około 10 sekund w celu wymieszania. Nie wstrząsać.
- Pobrać wymaganą objętość do wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY z fiolki (fiolek) do odpowiednio dużej strzykawki za pomocą igły transferowej.
  - Każda objętość do wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 2,0 ml. Dawki wymagające więcej niż 2,0 ml należy rozdzielić równo na wiele strzykawek.
- Produkt leczniczy TALVEY jest kompatybilny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej oraz materiałem strzykawek z polipropylenu i poliwęglanu.
- Zastąpić igłę transferową odpowiednio dobraną wielkością igły do wstrzykiwań.

- Jeśli przygotowana strzykawka jest przechowywana w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę otoczenia.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.10.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu