

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok
TALVEY 40 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok

Jedna 1,5ml injekční lahvička obsahuje 3 mg talkvetamabu (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injekční roztok

Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje 40 mg talkvetamabu (40 mg/ml).

Talkvetamab je humanizovaná bispecifická protilátka. Jedná se o imunoglobulin g4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) zacílený na GPRC5D (Receptor rodiny C, skupiny 5, člen D spřažený s G proteinem, G protein-coupled receptor family C group 5 member D), a CD3 receptory. Talkvetamab je produkován v ovariálních buňkách křečička čínského za použití technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je bezbarvý až světle žlutý s pH 5,2 a osmolalitou 287 - 290 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TALVEY je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a kteří při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem TALVEY musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Přípravek TALVEY má podávat zdravotnický pracovník s odpovídajícím způsobem vyškoleným zdravotnickým personálem a s příslušným lékařským vybavením ke zvládnutí závažných reakcí, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*; CRS) a neurologických toxicit zahrnujících syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).

Dávkování

Před každou dávkou přípravku TALVEY podanou ve step-up fázi je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže).

Přípravek TALVEY se podává subkutánně v dávkovacím schématu jednou týdně nebo jednou za dva týdny podle tabulky 1. Pacienti, kteří dostávali talkvetamab podle dávkovacího schématu 0,4 mg/kg jednou týdně a dosáhli adekvátní klinické odpovědi, která byla potvrzena alespoň ve dvou po sobě jdoucích hodnoceních onemocnění, mohou být převedeni na dávkovací schéma 0,8 mg/kg jednou za dva týdny.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku TALVEY

Dávkovací schéma	Fáze	Den	Dávka přípravku TALVEY ^a
Dávkovací schéma jednou týdně	Step-up fáze	1. den	0,01 mg/kg
		3. den ^b	0,06 mg/kg
		5. den ^b	0,4 mg/kg
	Léčebná fáze	Následně jednou týdně ^c	0,4 mg/kg
Dávkovací schéma jednou za dva týdny	Step-up fáze	1. den	0,01 mg/kg
		3. den ^b	0,06 mg/kg
		5. den ^b	0,4 mg/kg
		7. den ^b	0,8 mg/kg
	Léčebná fáze	Následně jednou za dva týdny ^c	0,8 mg/kg

^a Na základě aktuální tělesné hmotnosti a podávána subkutánně.

^b Dávku lze podat za 2 až 4 dny po předchozí dávce a lze ji podat až 7 dní po předchozí dávce, aby mohly odeznít nežádoucí účinky.

^c Mezi dávkami podávanými jednou týdně udržujte odstup nejméně 6 dní a mezi dávkami podávanými jednou za dva týdny odstup nejméně 12 dní.

Pacienti mají být poučeni, aby zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni po dobu 48 hodin po podání všech dávek přípravku TALVEY v rámci step-up fáze s ohledem na známky a příznaky CRS a ICANS (viz bod 4.4).

Trvání léčby

Pacienti mají být léčeni přípravkem TALVEY do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Před léčbou

V průběhu step-up fáze se 1 až 3 hodiny před každou dávkou přípravku TALVEY musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko CRS (viz bod 4.4).

- Kortikosteroid (perorální nebo intravenózní dexamethason 16 mg nebo jeho ekvivalent)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 50 mg nebo jeho ekvivalent)
- Antipyretika (perorální nebo intravenózní paracetamol 650 mg až 1 000 mg nebo jeho ekvivalent)

Premedikační léčivé přípravky se mají podat před podáním následujících dávek u pacientů, kteří opakují dávky v rámci step-up fáze podávání přípravku TALVEY z důvodu zpoždění dávek (viz tabulka 2) nebo u pacientů, u kterých se vyskytl syndrom z uvolnění cytokinů (viz tabulka 3).

Prevence infekce

Před zahájením léčby přípravkem TALVEY se má zvážit profylaxe k prevenci infekcí podle pokynů zdravotnického zařízení.

Zpoždění dávky

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku TALVEY, je třeba léčbu opětovně zahájit podle doporučení v tabulce 2, a odpovídajícím způsobem má být obnoveno dávkování jednou týdně nebo jednou za dva

týdny (viz „Dávkování“ výše). Před opětovným zahájením podávání přípravku TALVEY se mají podat premedikační léčivé přípravky a pacienti mají být odpovídajícím způsobem sledováni (viz bod 4.2).

Tabulka 2: Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávky

Dávkovací schéma	Poslední podaná dávka	Doba od poslední podané dávky	Doporučení k přípravku TALVEY*
Dávkovací schéma jednou týdně	0,01 mg/kg	Více než 7 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 až 28 dní	Opakujte dávku 0,06 mg/kg
		Více než 28 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 až 35 dní	Opakujte dávku 0,4 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,06 mg/kg
		Více než 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
Dávkovací schéma jednou za dva týdny	0,01 mg/kg	Více než 7 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 až 28 dní	Opakujte dávku 0,06 mg/kg
		Více než 28 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 až 35 dní	Opakujte dávku 0,4 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,06 mg/kg
		Více než 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 až 35 dní	Opakujte dávku 0,8 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,4 mg/kg
		Více než 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg

* Před opětovným nasazením přípravku TALVEY podejte premedikační léčivé přípravky. Po opětovném nasazení přípravku TALVEY odpovídajícím způsobem obnovte podávání jednou týdně nebo jednou za dva týdny (viz bod 4.2).

Úpravy dávek při nežádoucích účincích

Zpoždění dávek mohou být vyžadována s cílem zvládnout toxicity související s přípravkem TALVEY (viz bod 4.4). Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávky jsou uvedena v tabulce 2.

Doporučené kroky při léčbě CRS a ICANS jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4. Doporučené úpravy dávek při jiných nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 6.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS je třeba identifikovat podle klinických projevů (viz bod 4.4). Jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze se mají vyšetřit a léčit. Při podezření na CRS se má přípravek TALVEY vysadit, dokud CRS neodezní, a je třeba léčit podle doporučení v tabulce 3. Při CRS se má podávat podpůrná léčba, která může zahrnovat intenzivní péči v případě závažného nebo život ohrožujícího CRS. Je třeba zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce.

Tabulka 3: Doporučení k léčbě CRS

Stupeň CRS ^a	Postupy týkající se přípravku TALVEY	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidy ^c
Stupeň 1 Teplota ≥ 38 °C ^d	Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud CRS nevymizí. Před další dávkou přípravku TALVEY podejte premedikační léčivý přípravek.	Lze zvážit.	Nelze použít

<p>Stupeň 2</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s hypotenzí reagující na tekutiny a nevyžadující vasopresorika, nebo • s potřebou kyslíku podávaného s nízkým průtokem nosní kanylou^c nebo kyslíkovými brýlemi. 	<p>Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud CRS neodezní.</p> <p>Před další dávkou přípravku TALVEY podejte premedikační léčivé přípravky.</p> <p>Po podání další dávky přípravku TALVEY sledujte pacienta po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během sledování zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení.</p>	<p>Podávejte tocilizumab^c v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg).</p> <p>Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dodávky kyslíku.</p> <p>Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.</p>	<p>Pokud do 24 hodin od nasazení tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte dvakrát denně intravenózně methylprednisolon v dávce 1 mg/kg nebo dexamethason v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin.</p> <p>V podávání kortikosteroidů pokračujte, dokud se příhoda neupraví na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně vysazujte po dobu 3 dní.</p>
<p>Stupeň 3</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj, nebo • s potřebou kyslíku podávaného s vysokým průtokem nosní kanylou^c, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou 	<p><u>Trvající < 48 hodin</u></p> <p>Podle stupně 2.</p> <p><u>Recidivující nebo trvající > 48 hodin</u></p> <p>Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p>	<p>Podávejte tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg).</p> <p>Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dodávky kyslíku.</p> <p>Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.</p>	<p>Pokud nedojde ke zlepšení, podávejte dvakrát denně intravenózně methylprednisolon v dávce 1 mg/kg nebo dexamethason (např. 10 mg intravenózně každých 6 hodin).</p> <p>V podávání kortikosteroidů pokračujte, dokud se příhoda neupraví na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně vysazujte po dobu 3 dní.</p>
<p>Stupeň 4</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s hypotenzí vyžadující více vasopresorik (kromě vasopresinu), nebo • s potřebou kyslíku podávaného pod tlakem (např. continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubace a mechanická ventilace). 	<p>Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p>	<p>Podávejte tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg).</p> <p>Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dodávky kyslíku.</p> <p>Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.</p>	<p>Postupujte jako výše nebo 3 dny podávejte intravenózně methylprednisolon v dávce 1 000 mg za den, podle rozhodnutí lékaře.</p> <p>Pokud nedojde ke zlepšení nebo se stav zhorší, zvažte jiná imunosupresiva.^c</p>

- ^a Na základě klasifikace CRS American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al 2019).
- ^b Podrobnější pokyny k předepisování tocilizumabu naleznete v informacích o přípravku obsahujícím tocilizumab.
- ^c Nereagující CRS se má léčit podle pokynů platných ve zdravotnickém zařízení.
- ^d Přisuzuje se CRS. Horečka nemusí být vždy přítomna současně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jako jsou antipyretika nebo anticytokinová terapie (např. tocilizumab nebo kortikosteroidy).
- ^e Kyslík podávaný s nízkým průtokem nosní kanylou znamená ≤ 6 l/min a kyslík podávaný s vysokým průtokem nosní kanylou znamená > 6 l/min.

Neurologické toxicity včetně ICANS

Při prvních známkách neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) se má léčba přípravkem TALVEY přerušit a má se zvážit neurologické vyšetření. Mají být vyloučeny jiné příčiny neurologických příznaků. Je třeba poskytnout podpůrnou léčbu, která v případě závažného nebo život ohrožujícího ICANS může zahrnovat intenzivní péči (viz bod 4.4). Doporučení k léčbě ICANS jsou shrnuta v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučení k léčbě ICANS

Stupeň ICANS ^{a, b}	Současný výskyt CRS	Bez současného výskytu CRS
Stupeň 1 Skóre ICE ^c 7 - 9 nebo snížená úroveň vědomí ^d : probouzí se spontánně.	Léčba CRS podle tabulky 3.	Sledujte neurologické příznaky a zvažte neurologické konzilium a vyšetření, podle rozhodnutí lékaře.
	Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud ICANS neodezní. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antikonvulziva (např. levetiracetam).	
Stupeň 2 Skóre ICE ^c 3 - 6 nebo snížená úroveň vědomí ^d : probouzí se po oslovení.	K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3. Pokud po nasazení tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte každých 6 hodin intravenózně dexamethason ^e v dávce 10 mg, pokud pacient již neužívá jiné kortikosteroidy. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.	Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason ^e v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, a poté snižujte do vysazení.
	Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud ICANS neodezní. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty. Po podání další dávky přípravku TALVEY sledujte pacienta po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během sledování zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení.	
Stupeň 3 Skóre ICE ^c 0 - 2 (Pokud je skóre ICE 0, ale pacienta lze probudit (např. probouzí se s globální afázií) a je schopen vyšetření)	K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3. Podaďte intravenózně dexamethason ^e 10 mg s první dávkou tocilizumabu, a dávku opakujte každých 6 hodin. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.	Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason ^e v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.

<p>nebo snížená úroveň vědomí^d: probouzí se pouze po taktilním stimulu,</p> <p>nebo epileptické záchvaty^d, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakékoli klinické epileptické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní epileptické záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí po intervenci, <p>nebo zvýšený nitrolební tlak: fokální/lokální edém při neurozobrazovacích metodách vyšetření^d.</p>	<p>K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.</p> <p><u>První výskyt:</u> Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud ICANS neodezní.</p> <p>Po podání další dávky přípravku TALVEY sledujte pacienta po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během sledování zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení.</p> <p><u>Recidiva:</u> Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p>	
<p>Stupeň 4</p> <p>Skóre ICE^c 0 (Pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit hodnocení encefalopatie asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICE))</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí^d buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacienta nelze probudit nebo k probuzení potřebuje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo • stupor nebo kóma, <p>nebo epileptické záchvaty^d, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • život ohrožující dlouhotrvající epileptický záchvat (> 5 min), nebo • repetitivní klinické nebo elektrické epileptické záchvaty bez návratu k normálu mezi nimi, <p>nebo motorické nálezy^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, <p>nebo zvýšený nitrolební tlak/otok mozku^d se známkami/příznaky, jako je:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku, nebo • decerebrační nebo dekortikační poloha, nebo 	<p>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3.</p> <p>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason^c v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p> <p>Alternativně zvažte intravenózní podání methylprednisolonu 1 000 mg za den s první dávkou tocilizumabu, a pokračujte v intravenózním podávání methylprednisolonu 1 000 mg za den po dobu 2 nebo více dní.</p>	<p>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason^c v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p> <p>Alternativně zvažte intravenózní podání methylprednisolonu 1 000 mg za den po dobu 3 dnů; pokud dojde ke zlepšení, v léčbě postupujte, jak je uvedeno výše.</p>
	<p>Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p> <p>K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.</p> <p>Při zvýšeném nitrolebním tlaku/otoku mozku postupujte podle pokynů zdravotnického zařízení.</p>	

- obrna VI. hlavového nervu, nebo
- otok papily zrakového nervu, nebo
- Cushingova triáda.

^a Léčba je determinována nejzávažnější příhodou, která se nedá přisoudit žádné jiné příčině.

^b Stupně ICANS podle ASTCT 2019.

^c Pokud pacienta lze probudit a je možno u něj provést hodnocení encefalopatie asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICE), vyhodnoťte: **orientovanost** (orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice = 4 body); **pojmenovávání** (pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík = 3 body); **sledování pokynů** (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); **psaní** (schopnost napsat standardní větu = 1 bod) a **pozornost** (odečítejte pozpátku po desíti ze 100 = 1 bod). Pokud pacienta nelze probudit a není možno u něj provést hodnocení ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů

^d Nelze přisoudit žádné jiné příčině.

^e Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

Tabulka 5: Doporučení k léčbě neurologických toxicit (kromě ICANS)

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Postup
Neurologické toxicity ^a (kromě ICANS)	Stupeň 1	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud příznaky neurologické toxicity nevyjmizí nebo se nestabilizují.^b
	Stupeň 2 Stupeň 3 (první výskyt)	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se příznaky neurologické toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo nižší.^b • Poskytněte podpůrnou léčbu.
	Stupeň 3 (recidivující) Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete. • Poskytněte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči.

^a Podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Verze 4.03.

^b Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávek viz tabulka 2.

Další nežádoucí účinky

Doporučené úpravy dávkování při jiných nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Doporučené úpravy dávkování při jiných nežádoucích účincích

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
Závažné infekce (viz bod 4.4)	Všechny stupně	<ul style="list-style-type: none"> • U pacientů s aktivní infekcí nepodávejte přípravek TALVEY ve step-up dávkovacím režimu. • Ve step-up fázi přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud infekce nevyjmizí.
	Stupeň 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> • Během léčebné fáze přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se infekce nezlepší na stupeň 2 nebo lepší.
Cytopenie (viz bod 4.4)	Absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud absolutní počet neutrofilů nebude $0,5 \times 10^9/l$ nebo vyšší.
	Febrilní neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud absolutní počet neutrofilů nebude $1,0 \times 10^9/l$ nebo vyšší a horečka nevyjmizí.
	Hemoglobin nižší než 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud hemoglobin nebude 8 g/dl nebo vyšší.

	Počet krevních destiček nižší než 25 000/ μ l Počet krevních destiček mezi 25 000/ μ l a 50 000/ μ l s krvácením	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud počet krevních destiček nebude 25 000/μl nebo vyšší a nebudou žádné známky krvácení.
Orální toxicita, včetně poklesu tělesné hmotnosti (viz bod 4.4)	Toxicita nereagující na podpůrnou péči	<p>Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud nedojde ke stabilizaci nebo zlepšení, a zvažte opětovné nasazení podle upraveného schématu následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pokud je stávající dávka 0,4 mg/kg každý týden, změňte na 0,4 mg/kg každé dva týdny • pokud je stávající dávka 0,8 mg/kg každé dva týdny, změňte na 0,8 mg/kg každé čtyři týdny
Kožní reakce, zahrnující poruchy nehtů (viz bod 4.4)	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň 1 nebo výchozí stav.
Další nehematologické nežádoucí účinky ^a (viz bod 4.8)	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň 1 nebo výchozí stav.

^a Podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Verze 4.03.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Použití přípravku TALVEY v indikaci léčby mnohočetného myelomu u pediatrické populace není relevantní.

Starší pacienti (65 let a starší)

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje nebo nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek TALVEY je určen k subkutánnímu podání.

Požadovaný objem přípravku TALVEY se podává do podkožní tkáně na břicho (preferované místo podání injekce). Alternativně lze přípravek TALVEY podat do podkožní tkáně na jiných místech (např. stehno). Pokud je potřeba více injekcí, mají se injekce přípravku TALVEY podat nejméně 2 cm od sebe.

Přípravek TALVEY se nesmí podávat do tetování nebo jizev ani do míst, kde je kůže zarudlá, pohmožděná, citlivá, zatvrdlá nebo nějak porušená.

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů léčených přípravkem TALVEY se může objevit CRS, včetně život ohrožujících nebo fatálních reakcí (viz bod 4.8). Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat (avšak nejsou omezeny jen na tento výčet) pyrexii, hypotenzi, zimnici, hypoxii, bolest hlavy, tachykardii a zvýšené aminotransferázy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom akutní dechové tísně, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC).

Ke snížení rizika CRS se má léčba přípravkem TALVEY zahajovat dávkováním podle step-up fáze, a během step-up fáze mají být před každou dávkou přípravku TALVEY podány premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminika a antipyretika). Pacienti mají být po podání odpovídajícím způsobem sledováni. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, musí být před další dávkou přípravku TALVEY podány premedikační léčivé přípravky (viz bod 4.2).

Subjekty, u kterých se při jakékoli předchozí terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech vyskytlo CRS stupně 3 nebo vyššího, byly z klinických studií vyloučeny. Nelze vyloučit, že předchozí závažný CRS po T-lymfocytární terapii chiméřním antigenním receptorem (CAR) nebo jinými terapiemi založenými na účasti T-lymfocytů by mohl mít vliv na bezpečnost přípravku TALVEY. Potenciální přínosy léčby se mají pečlivě zvážit proti riziku neurologických příhod, přičemž při podávání přípravku TALVEY těmto pacientům je nutná zvýšená opatrnost.

Pacienty je třeba poučit, aby v případě, že se objeví známky nebo příznaky CRS, vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách CRS se má u pacientů ihned vyšetřit, zda není potřebná hospitalizace, a podle závažnosti je třeba zahájit podpurnou léčbu, nasadit tocilizumab a/nebo kortikosteroidy. Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů makrofágů (GM-CSF). Podávání přípravku TALVEY se má přerušit, dokud CRS neodezní (viz bod 4.2).

Neurologické toxicity včetně ICANS

Po léčbě přípravkem TALVEY se vyskytly závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity, včetně ICANS (viz bod 4.8).

Po léčbě přípravkem TALVEY se objevily ICANS, včetně fatálních reakcí. K nástupu ICANS může dojít současně s nástupem CRS, po odeznění CRS nebo bez přítomnosti CRS. Klinické známky a příznaky ICANS mohou zahrnovat (avšak nejsou omezeny jen na tento výčet) zmatenost, sníženou úroveň vědomí, dezorientaci, ospalost, letargii a bradyfrenii.

Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky neurologických toxicit a ty je třeba okamžitě léčit. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví známky nebo příznaky neurologických toxicit, včetně ICANS. Při prvních známkách neurologických toxicit, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a na základě závažnosti jim má být poskytnuta podpurná péče. Pacienti, u kterých se vyskytne ICANS stupně 2 nebo vyššího, mají být poučeni, aby zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky po dobu 48 hodin po další dávce přípravku TALVEY .

Při ICANS a dalších neurologických toxicitách se má přípravek TALVEY podle závažnosti vysadit nebo ukončit a mají se dodržovat léčebná doporučení uvedená v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití talkvetamabu u pacientů s postižením CNS myelomem nebo s jinými klinicky relevantními patologiemi CNS v důsledku jejich vyloučení ze studie kvůli potenciálnímu riziku ICANS.

Vzhledem k možnému vzniku ICANS je třeba pacienty poučit, aby během step-up fáze a 48 hodin po dokončení step-up fáze, a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.7).

Léčba neurologických toxicit

Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, je třeba zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Léčba přípravkem TALVEY se má přerušit, dokud nežádoucí účinek neodezní (viz tabulka 4). Při závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicitách má být poskytnuta intenzivní péče a podpůrná terapie.

Orální toxicita

Po léčbě přípravkem TALVEY se velmi často objevují orální toxicity, včetně dysgeuzie, sucha v ústech, dysfagie a stomatitidy (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků orální toxicity. Pacienty je nutno poučit, aby při známkách a příznacích orální toxicity vyhledali lékařskou pomoc, a má jim být poskytnuta podpůrná péče. Podpůrná péče může zahrnovat látky stimulující tvorbu slin, výplach úst steroidy nebo poradu s odborníkem na výživu. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit nebo je třeba zvážit méně časté dávkování (viz bod 4.2).

V průběhu času může dojít ke zdatelnému poklesu tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Změny tělesné hmotnosti se mají v průběhu léčby pravidelně sledovat. Klinicky významný úbytek tělesné hmotnosti je třeba dále vyšetřit. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit nebo je třeba zvážit méně časté dávkování (viz bod 4.2).

Závažné infekce

U pacientů léčených přípravkem TALVEY byly hlášeny závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). Před léčbou a během léčby přípravkem TALVEY mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce, a tu je třeba příslušně léčit. Podle místních pokynů se mají podávat profylaktické antimikrobiální látky. Přípravek TALVEY se nemá podávat pacientům s aktivní závažnou infekcí. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit podle instrukcí (viz bod 4.2). Pacienti mají být poučeni, aby v případě výskytu příznaků naznačujících infekci vyhledali lékařskou pomoc.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem TALVEY byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TALVEY se mají sledovat hladiny imunoglobulinů. Pacientům byly k léčbě hypogamaglobulinemie intravenózně nebo subkutánně podávány imunoglobuliny. Pacienti mají být léčeni podle pokynů platných na daném pracovišti, včetně opatření proti vzniku infekce, antibiotické nebo antivirové profylaxe a podávání náhrad imunoglobulinů.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem TALVEY byla pozorována neutropenie stupně 3 nebo 4, febrilní neutropenie a trombocytopenie, které se objevily během léčby. Většina cytopenií se objevila během

prvních 8 až 10 týdnů. Při zahájení léčby a pravidelně během léčby je nutné monitorovat kompletní krevní obraz. Podpůrná péče má být poskytována podle pokynů platných ve zdravotnickém zařízení. Pacienti s neutropenií mají být sledováni s ohledem na známky infekce. Podle potřeby se má podávání přípravku TALVEY přerušit (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Přípravek TALVEY může vyvolat kožní reakce, včetně vyrážky, makulo-papulární vyrážky, erytému, erytematózní vyrážky a poruch nehtů (viz bod 4.8). Kožní reakce zahrnující progresi vyrážky je třeba sledovat pro včasnou intervenci a léčbu kortikosteroidy. Při vyrážkách stupně 3 nebo vyššího nebo při zhoršujících se vyrážkách stupně 1 nebo 2 se také mají podávat perorální steroidy. Při kožních reakcích bez vyrážky lze zvážit úpravu dávkování (viz tabulka 6).

Při kožních reakcích a poruchách nehtů se má podle jejich závažnosti podávání přípravku TALVEY přerušit a je třeba dodržovat pokyny platné ve zdravotnickém zařízení (viz bod 4.2).

Vakcíny

Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TALVEY snižena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TALVEY nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby.

Informace o neočekávané expozici během těhotenství viz bod 4.6.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Před zahájením léčby přípravkem TALVEY je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TALVEY používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny.

Talkvetamab vyvolává uvolnění cytokinů (viz bod 5.1), které mohou potlačit aktivitu enzymů cytochromu P450 (CYP), což potenciálně vede ke zvýšené expozici substrátům CYP. Nejvyšší riziko lékových interakcí se předpokládá od začátku step-up fáze podávání talkvetamabu do 9 dnů po první léčebné dávce a během a po CRS (viz bod 4.4). Sledujte toxicitu nebo koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty CYP (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), u kterých minimální změny koncentrací mohou vést k závažným nežádoucím účinkům. Dávka souběžně podávaných léčiv, která jsou substráty CYP (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), se má podle potřeby upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

U žen ve fertilním věku se má před zahájením léčby přípravkem TALVEY vyloučit těhotenství.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TALVEY používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání přípravku TALVEY u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani nejsou k dispozici žádné údaje získané na zvířatech, které by umožnily vyhodnotit riziko podávání přípravku TALVEY v těhotenství. Je známo, že lidský IgG po prvním trimestru těhotenství prostupuje placentou. Proto má talkvetamab potenciál se přenášet z matky na vyvíjející se plod. Účinky přípravku TALVEY na vyvíjející se plod nejsou známy. Přípravek TALVEY se nedoporučuje těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Pokud se přípravek TALVEY používá během těhotenství, lze u novorozenců očekávat sníženou imunitní odpověď na vakcíny. Proto má být vakcinace novorozenců živými vakcínami, jako je vakcína BCG, odložena do věku 4 týdnů.

Kojení

Není známo, zda se talkvetamab vylučuje do lidského mléka. Jelikož u přípravku TALVEY je potenciál k závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí neznámý, pacientky nemají kojit během léčby přípravkem TALVEY a nejméně 3 měsíce po poslední dávce.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku talkvetamabu na fertilitu. Účinky talkvetamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TALVEY má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti vzniku ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TALVEY ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.4). Pacienti mají být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje během step-up fáze a 48 hodin po ukončení step-up fáze (viz bod 4.2), a rovněž při novém nástupu jakýchkoli neurologických příznaků, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly CRS (77 %), dysgeuzie (72 %), hypogamaglobulinemie (67 %), poruchy nehtů (56 %), muskuloskeletální bolest (48 %), anemie (47 %), poruchy kůže (43 %), únava (43 %), pokles tělesné hmotnosti (40 %), vyrážka (39 %), sucho v ústech (36 %), neutropenie (35 %), pyrexie (33 %), xeróza (32 %), trombocytopenie (30 %), infekce horních cest dýchacích (29 %), lymfopenie (27 %), dysfagie (24 %), průjem (25 %), pruritus (23 %), kašel (23 %), bolest (22 %), snížení chuti k jídlu (22 %) a bolest hlavy (20 %).

Závažné nežádoucí účinky hlášené u pacientů zahrnovaly CRS (13 %), pyrexii (5 %), ICANS (3,8 %), sepsi (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), bakteriální infekci (2,4 %), pneumonii (2,4 %), virovou infekci (2,4 %), neutropenii (2,1 %) a bolest (2,1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly ICANS (1,1 %) a pokles tělesné hmotnosti (0,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku TALVEY byla hodnocena u 339 dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, včetně pacientů léčených přípravkem TALVEY v doporučeném dávkovacím režimu s předchozí terapií založenou na modifikovaných T-lymfocytech

nebo bez ní ve studii MonumenTAL-1. Medián trvání léčby byl 7,4 měsíců (rozmezí: 0,0 až 32,9 měsíců).

Tabulka 7 shrnuje nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem TALVEY. Údaje o bezpečnosti přípravku TALVEY byly hodnoceny také u všech léčených pacientů (n=501), u kterých nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem TALVEY ve studii MonumenTAL-1 (n=339)

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti	Jakéhokoli stupně (%)	Stupně 3 nebo 4 (%)
Infekce a infestace			
Bakteriální infekce*	Velmi časté	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Mykotická infekce*	Velmi časté	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19*#	Velmi časté	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infekce horních cest dýchacích*	Velmi časté	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepse*#	Časté	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumonie*	Časté	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virová infekce*	Časté	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Neutropenie*	Velmi časté	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemie*	Velmi časté	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopenie	Velmi časté	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopenie	Velmi časté	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopenie	Velmi časté	62 (18 %)	38 (11 %)
Hemoragie ¹	Časté	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febrilní neutropenie	Časté	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Poruchy imunitního systému			
Syndrom z uvolnění cytokinů	Velmi časté	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogamaglobulinemie ²	Velmi časté	227 (67 %)	0
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokalemie	Velmi časté	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatemie*	Velmi časté	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnesemie	Velmi časté	35 (11 %)	0
Poruchy nervového systému			
Syndrom neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami*	Velmi časté	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopatie ³	Velmi časté	36 (11 %)	0
Bolest hlavy*	Velmi časté	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorická dysfunkce ⁴	Velmi časté	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Závrat**	Velmi časté	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Senzorická neuropatie ⁵	Velmi časté	34 (10 %)	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel*	Velmi časté	78 (23 %)	0
Dušnost ^{6#}	Velmi časté	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Bolest úst*	Velmi časté	42 (12 %)	0
Gastrointestinální poruchy			
Dysgeuzie ^{†7}	Velmi časté	245 (72 %)	0
Sucho v ústech [‡]	Velmi časté	122 (36 %)	0
Dysfagie	Velmi časté	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Průjem	Velmi časté	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitida [§]	Velmi časté	67 (20 %)	4 (1,2 %)

Nauzea	Velmi časté	64 (19 %)	0
Zácpa	Velmi časté	61 (18 %)	0
Bolest břicha*	Velmi časté	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Zvracení	Velmi časté	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Poruchy kůže*	Velmi časté	145 (43 %)	0
Xeróza ⁹	Velmi časté	109 (32 %)	0
Svědění	Velmi časté	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Porucha nehtů*	Velmi časté	191 (56 %)	0
Alopecie	Časté	30 (9 %)	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Muskuloskeletální bolest*	Velmi časté	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava*	Velmi časté	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Pokles tělesné hmotnosti	Velmi časté	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Pyrexie*	Velmi časté	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Bolest*	Velmi časté	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Otok ¹⁰	Velmi časté	59 (17 %)	0
Reakce v místě injekce ¹¹	Velmi časté	45 (13 %)	0
Zimnice	Velmi časté	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Vyšetření			
Snížení hladiny fibrinogenu	Velmi časté	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Prodloužení APTT	Velmi časté	49 (15 %)	0
Zvýšení aminotransferáz ¹²	Velmi časté	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Zvýšení INR	Velmi časté	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Zvýšení gamaglutamyltransferázy	Velmi časté	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Nežádoucí reakce jsou kódovány pomocí MedDRA Verze 24.0.

‡ Podle CTCAE v4.03 je maximální stupeň toxicity u dysgeuzie 2 a maximální stupeň toxicity u sucha v ústech 3.

* Skupinový pojem

Zahrnuje fatální následek (fatální následky)

1 Hemoragie zahrnuje: spojivkovou hemoragii, epistaxii, hematom, hematurii, hemoragii do dolní části gastrointestinálního traktu, periorbitální hemoragii, petechie, rektální hemoragii, subdurální hematom, vaginální hemoragii.

2 Hypogamaglobulinemie zahrnuje: hypogamaglobulinemii a/nebo subjekty s laboratorními hladinami IgG pod 500 mg/dl po léčbě talkvetamabem.

3 Encefalopatie zahrnuje: agitovanost, amnézii, afázii, bradyfrenii, stav zmatenosti, delirium, dezorientovanost, encefalopatii, halucinace, letargii, zhoršení paměti, neklid, poruchu spánku a ospalost.

4 Motorická dysfunkce zahrnuje: dysgrafii, dysfonii, poruchy chůze, svalové spazmy, svalovou slabost a třes.

5 Senzorická neuropatie zahrnuje: dysestezii, hypoestezii, orální hypoestezii, neuralgii, periferní senzorickou neuropatii, ischias a vestibulární neuronitidu.

6 Dušnost zahrnuje: akutní respirační selhání, dušnost, námahovou dušnost, respirační selhání a tachypnoe.

7 Dysgeuzie zahrnuje: ageuzii, dysgeuzii, hypogeuzii a poruchu vnímání chutí.

8 Stomatitida zahrnuje: cheilitidu, glositidu, glosodynii, vředy v ústech, orální diskomfort, orální slizniční erytém, bolest úst, stomatitidu, otok jazyka, diskomfort na jazyku, erytém jazyka, edém jazyka a vřed na jazyku.

9 Xeróza zahrnuje: suché oko, suchou kůži a xerózu.

10 Edém zahrnuje: retenci tekutin, otok dásní, hypervolemii, otok kloubů, otok rtů, edém, periferní edém, periorbitální edém, periferní otok a otok.

11 Reakce v místě injekce zahrnuje: diskomfort v místě injekce, erytém v místě injekce, krvácení v místě injekce, zánět v místě injekce, podráždění v místě injekce, plak v místě injekce, svědění v místě injekce, vyrážku v místě injekce a reakci v místě injekce.

12 Zvýšení aminotransferáz zahrnuje: zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy a zvýšení aminotransferáz.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) se CRS objevil u 77 % pacientů. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 se objevily u 1,5 % pacientů. Třicet jedno procento (31 %) pacientů prodělalo více než jednu příhodu CRS. Většina příhod se vyskytla během step-up fáze po dávce 0,01 mg/kg (29 %), dávce 0,06 mg/kg (44 %), dávce 0,3 mg/kg (u pacientů s dávkováním jednou za dva týdny; 33 %) nebo počáteční léčebné dávce (0,4 mg/kg [30 %] nebo 0,8 mg/kg [12 %]). Méně než 4 % příhod CRS se vyskytlo po 5. týdnu; všechny příhody byly stupně 1. Medián doby do nástupu CRS byl 27 hodin od poslední dávky, 91 % příhod se vyskytlo do 48 hodin od poslední dávky a medián trvání byl 17 hodin. K léčbě 39 % příhod CRS se použil tocilizumab, k léčbě 5 % příhod CRS

kortikosteroidy, a k léčbě 3,5 % příhod CRS tocilizumab v kombinaci s kortikosteroidy. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat (ale nejsou omezeny jen na tento výčet) pyrexii (76 %), hypotenzi (15 %), zimnici (12 %), hypoxii (7 %), bolest hlavy (4,7 %), tachykardii (5 %) a zvýšení aminotransferáz (aspartátaminotransferázy [1,5 %] a alaninaminotransferázy [0,9 %]).

Neurologické toxicity

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) byly příhody neurologické toxicity hlášeny u 29 % pacientů léčených přípravkem TALVEY. Příhody neurologické toxicity byly stupně 1 (17 %), stupně 2 (11 %), stupně 3 (2,3 %) nebo stupně 4 (0,3 %). Nejčastěji hlášenou příhodou neurologické toxicity byla bolest hlavy (9 %).

ICANS byly ve studii MonumenTAL-1 shromažďovány pouze ve fázi 2. Z celkem 265 pacientů ve fázi 2 se ICANS objevil u 9,8 % (n=26) pacientů. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 a 4 se objevily u 2,3 % pacientů. Nejčastějšími hlášenými klinickými projevy ICANS byly stav zmatenosti (3,8 %), dezorientovanost (1,9 %), ospalost (1,9 %) a snížená úroveň vědomí (1,9 %). Šedesát osm procent (68 %) probíhalo současně s CRS (během nebo do 7 dní po odeznění CRS). Tři procenta (3 %) pacientů prodělalo více než jednu příhodu ICANS. Ve studii MonumenTAL-1 navíc došlo k jedné fatální příhodě ICANS. Většina pacientů měla ICANS během step-up fáze po dávce 0,01 mg/kg, dávce 0,06 mg/kg nebo počáteční léčebné dávce (0,4 mg/kg a 0,8 mg/kg) (u všech po 3 %). Medián doby do nástupu ICANS byl 28 hodin po poslední dávce, 68 % příhod začalo do 48 hodin po poslední dávce, 32 % příhod se objevilo po 48 hodinách a medián trvání ICANS byl 9 hodin.

Orální toxicita

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) mělo 78 % pacientů příhody stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 se objevily u 2 % pacientů. Hlášené případy orální toxicity zahrnovaly dysgeuzii, sucho v ústech, dysfagii a stomatitidu.

Závažné infekce

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) se u 19 % pacientů objevily infekce stupně 3 nebo stupně 4; fatální infekce se objevily u 1,5 % pacientů – pneumonie související s COVID-19, mykotická sepe, infekce a septický šok. Nejčastěji hlášenou (≥ 2 %) infekcí stupně 3 nebo 4 byla pneumonie. Febrilní neutropenie byla pozorována u 1 % pacientů a 1,2 % mělo závažnou febrilní neutropenii. Pokyny týkající se sledování a léčby viz bod 4.4.

Hypogamaglobulinemie

Po zahájení studie byly hodnoty IgG nižší než 500 mg/dl, které jsou konzistentní s hypogamaglobulinemií, pozorovány u 64 % pacientů léčených talkvetamabem v dávkovacím schématu 0,4 mg/kg týdně, u 66 % pacientů v dávkovacím schématu 0,8 mg/kg jednou za dva týdny, a u 71 % pacientů s předchozí terapií založenou na modifikovaných T-lymfocytech (viz bod 4.4).

Kožní reakce

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) byla většina případů vyrážky stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 se objevily u 3,5 % pacientů. Medián doby do nástupu vyrážky byl 22 dní od první léčebné dávky. Většina kožních toxicit jiných než je vyrážka byla stupně 1 nebo 2, přičemž pruritus stupně 3 se objevil u 0,3 % pacientů. Poruchy nehtů se objevily u 56 % pacientů a byly stupně 1 nebo 2. Pokyny k léčbě viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Maximální tolerovaná dávka talkvetamabu nebyla stanovena. V klinických studiích se podávaly dávky až 1,2 mg/kg jednou každé 2 týdny a 1,6 mg/kg každý měsíc.

Léčba

Při předávkování je třeba pacienta sledovat na známky a příznaky nežádoucích účinků a ihned zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: nebyl dosud přidělen

Mechanismus účinku

Talkvetamab je bispecifická protilátka, jedná se o imunoglobulin g4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) zacílený na GPRC5D a CD3 receptor na T-lymfocytech.

Talkvetamab podporuje zvýšenou cytotoxicitu zprostředkovanou T-lymfocyty náborem T-lymfocytů exprimujících CD3 na buňky exprimující GPRC5D. To vede k aktivaci T-lymfocytů a indukuje následnou lýzu buněk exprimujících GPRC5D zprostředkovanou secernovaným perforinem a různými granzymy uchovávanými v sekrečních vezikulech cytotoxických T-lymfocytů. Na základě exprese GPRC5D na plazmatických buňkách s minimální nebo žádnou expresí detekovanou na B-lymfocytech a prekurzorech B-lymfocytů cílí talkvetamab zejména na buňky mnohočetného myelomu.

Farmakodynamické účinky

Během prvního měsíce léčby talkvetamabem byla pozorována aktivace a redistribuce T-lymfocytů a indukce sérových cytokinů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku TALVEY v monoterapii byla hodnocena u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem v jednoramenné otevřené multicentrické studii MonumentAL-1. Ve studii byli zařazeni pacienti, kteří předtím dostávali nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulační látky a monoklonální protilátky proti CD38. Studie vyloučila pacienti, kteří během 3 měsíců podstoupili terapii založenou na modifikovaných T-lymfocytech, měli CRS stupně 3 nebo vyššího v souvislosti s jakoukoli terapií založenou na modifikovaných T-lymfocytech, během posledních 6 měsíců podstoupili alogenní transplantaci kmenových buněk, během 3 měsíců podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk, během posledních 6 měsíců měli cévní mozkovou příhodu nebo epileptický záchvat, měli postižení CNS nebo klinické známky postižení meningů mnohočetným myelomem, plasmocelulární leukémii, aktivní autoimunitní chorobu nebo autoimunitní chorobu doloženou v anamnéze kromě vitiliga, odeznělé atopické dermatitidy z dětství, syndromu POEMS, primární amyloidózy z lehkých řetězců a předchozí Graveho choroby, která byla euthyroidní na základě klinických příznaků a laboratorních testů.

Pacienti dostávali přípravek TALVEY v dávce 0,4 mg/kg subkutánně každý týden po dvou step-up dávkách (0,01 a 0,06 mg/kg) v prvním týdnu léčby, nebo přípravek TALVEY 0,8 mg/kg subkutánně jednou za dva týdny po třech step-up dávkách (0,01; 0,06 a 0,3 mg/kg) do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti byli během step-up fáze po každé dávce přípravku TALVEY hospitalizováni po dobu nejméně 48 hodin za účelem sledování.

Ze 143 pacientů léčených přípravkem TALVEY 0,4 mg/kg každý týden, kteří nebyli předtím vystaveni terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech, byl medián věku 67 let (rozmezí: 46 až 86 let), 55 % byli muži, 90 % byli běloši a 8 % byli černoši nebo Afroameričané. Pacienti dostali 5 (medián; rozmezí: 2 až 13) předchozích terapií, přičemž 78 % pacientů předtím dostalo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Devadesát čtyři procenta (94 %) pacientů byla refrakterní na poslední terapii, přičemž 74 % byla refrakterní na PI, imunomodulační látku a protilátku proti CD38. Ze 132 pacientů, u kterých byly k dispozici výchozí cytogenetické údaje, byly u 31 % pacientů přítomny vysoce rizikové cytogenetické faktory (přítomnost t(4:14), t(14:16) a/nebo del(17p)). Dvacet tři procenta (23 %) pacientů měla extramedulární plasmocytomy.

Ze 145 pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,8 mg/kg jednou za dva týdny, kteří nebyli předtím vystaveni terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech, byl medián věku 67 let (rozmezí: 38 to 84 let), 57 % byli muži, 86 % byli běloši a 6 % byli černoši nebo Afroameričané. Pacienti dostali 5 (medián; rozmezí: 2 až 17) předchozích terapií, přičemž 79 % pacientů předtím dostalo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Devadesát čtyři procenta (94 %) pacientů byla refrakterní na poslední terapii a 69 % bylo refrakterních na inhibitor proteazomu, imunomodulační látku a protilátku proti CD38. Ze 128 pacientů, u kterých byly k dispozici výchozí cytogenetické údaje, byly u 29 % pacientů přítomny vysoce rizikové cytogenetické faktory (přítomnost t(4:14), t(14:16) a/nebo del(17p)). Dvacet šest procent (26 %) pacientů mělo extramedulární plasmocytomy.

Výsledky účinnosti byly založeny na celkovém výskytu odpovědi stanoveném nezávislou posudkovou komisí (Independent Review Committee, IRC), hodnoceném pomocí kritérií IMWG. Medián trvání sledování u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,4 mg/kg každý týden byl 18,8 měsíce; odhadem 51,5 % respondérů si udrželo odpověď po dobu nejméně 9 měsíců.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,4 mg/kg jednou týdně

	0,4 mg/kg každý týden^a (n=143)
Celkový výskyt odpovědi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1 %)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Striktní úplná odpověď (sCR)	23,8 %
Úplná odpověď (CR)	9,8 %
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	25,9 %
Částečná odpověď (PR)	14,7 %
Trvání odpovědi (DOR)	
Počet respondérů	106
Medián DOR (95% CI) (měsíce)	9,5 (6,7; 13,3)
Doba do první odpovědi	
Počet respondérů	106
Medián (rozmezí) (měsíce)	1,2 (0,2; 10,9)
Výskyt negativy MRD^a	
Výskyt negativy MRD u všech léčených pacientů, n (%)	44 (30,8 %)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Výskyt negativy MRD ^b u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR	
Počet pacientů s CR nebo lepší odpovědí	n=48
Výskyt negativy MRD, n (%)	26 (54,2 %)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI = interval spolehlivosti; MRD = minimální reziduální nemoc;

^a Výskyt negativy MRD je definován jako podíl účastníků, kteří dosáhli stavu negativy MRD (při 10^{-5}) v kterémkoli okamžiku po zahajovací dávce a před progresí onemocnění (PD) nebo následnou antimyelomovou terapií.

^b Uvažuje se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10^{-5}) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně).

Medián trvání následného sledování u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,8 mg/kg jednou za dva týdny byl 12,7 měsíce; odhadem 76,3 % respondérů si udrželo odpověď po dobu nejméně 9 měsíců.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,8 mg/kg jednou za 2 týdny

	0,8 mg/kg jednou za 2 týdny^a (n=145)
Celkový výskyt odpovědi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7 %)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Striktní úplná odpověď (sCR)	29,7 %
Úplná odpověď (CR)	9,0 %
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	22,1 %
Částečná odpověď (PR)	11,0 %
Trvání odpovědi (DOR)	
Počet respondérů	104
Medián DOR (95% CI) (měsíce)	NE (13,0; NE)
Doba do první odpovědi	
Počet respondérů	104
Medián (rozmezí) (měsíce)	1,3 (0,2; 9,2)
Výskyt negativy MRD^a	
Výskyt negativy MRD u všech léčených pacientů, n (%)	43 (29,7 %)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Výskyt negativy MRD ^b u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR	
Počet pacientů s CR nebo lepší odpovědí	n=56
Výskyt negativy MRD, n (%)	24 (42,9 %)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI = interval spolehlivosti; MRD = minimální reziduální nemoc; NE = nelze odhadnout

^a Výskyt negativy MRD je definován jako podíl účastníků, kteří dosáhli stavu negativy MRD (při 10^{-5}) v kterémkoli okamžiku po zahajovací dávce a před progresí onemocnění (PD) nebo následnou antitumoremovou terapií.

^b Uvažuje se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10^{-5}) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně).

Výsledky ORR byly konzistentní u všech předem specifikovaných skupin, včetně počtu předchozích linií terapie, refrakterity na předchozí terapii a výchozího cytogenetického rizika.

Imunogenita

Ve studii MonumenTAL-1 bylo 328 pacientů léčených subkutánním talkvetamabem v monoterapii v dávce 0,4 mg/kg týdně nebo 0,8 mg/kg jednou za dva týdny, s předchozí léčbou založenou na modifikovaných T-lymfocytech nebo bez ní, hodnoceno na protilátky proti talkvetamabu. Protilátky proti talkvetamabu se po léčbě dávkou 0,4 mg/kg týdně nebo 0,8 mg/kg jednou za dva týdny vyvinuly u 106 z 328 pacientů (32,3 %).

Omezený počet subjektů pozitivních na protilátky proti talkvetamabu (ADA) a nedostatek informací o neutralizačních ADA brání vyvodit jednoznačný závěr o vlivu neutralizačních ADA na klinické parametry.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TALVEY u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dávka 0,4 mg/kg týdně

Talkvetamab vykazoval po subkutánním podání v dávkách od 0,005 do 0,8 mg/kg týdně (0,0125násobek až 2násobek doporučené dávky 0,4 mg/kg týdně) přibližně na dávce závislou farmakokinetiku. Průměrná míra akumulace mezi 1. a 7. dávkou talkvetamabu 0,4 mg/kg podávanou každý týden byla 3,9násobkem C_{max} a 4,5násobkem AUC_{tau} .

Farmakokinetické parametry talkvetamabu po 1. a 7. doporučené týdenní dávce 0,4 mg/kg jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry talkvetamabu po první a sedmé doporučené týdenní dávce (0,4 mg/kg) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem ve studii MonumenTAL-1

Farmakokinetické parametry	1. dávka 0,4 mg/kg	7. dávka 0,4 mg/kg
T_{max} (dny)	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_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2 548 ± 1 308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = Čas do dosažení C_{max} ; C_{max} = Maximální pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu; C_{trough} = Pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu před další dávkou; AUC_{tau} = Plocha pod křivkou koncentrace v čase během týdenního intervalu podávání. Údaje se uvádějí jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, kromě T_{max} , jež se uvádí jako medián (minimum-maximum).

Dávka 0,8 mg/kg jednou za dva týdny

Talkvetamab vykazoval po subkutánním podání v dávkách od 0,8 do 1,2 mg/kg jednou za dva týdny (1,0násobek až 1,5násobek doporučené dávky 0,8 mg/kg jednou za dva týdny) přibližně na dávce závislou farmakokinetiku. Průměrná míra akumulace mezi 1. a 5. dávkou talkvetamabu 0,8 mg/kg podávanou jednou za dva týdny byla 2,3násobkem C_{max} a 2,2násobkem AUC_{tau} .

Farmakokinetické parametry talkvetamabu po 1. a 5. doporučené udržovací dávce 0,8 mg/kg jednou za dva týdny jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Farmakokinetické parametry talkvetamabu po první a páté doporučené dávce (0,8 mg/kg) jednou za dva týdny u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem ve studii MonumenTAL-1

Farmakokinetické parametry	1. dávka 0,8 mg/kg	5. dávka 0,8 mg/kg
T_{max} (dny)	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_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1 831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = Čas do dosažení C_{max} ; C_{max} = Maximální pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu; C_{trough} = Pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu před další dávkou; AUC_{tau} = Plocha pod křivkou koncentrace v čase během dvoutýdenního intervalu podávání. Údaje se uvádějí jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, kromě T_{max} , jež se uvádí jako medián (minimum-maximum).

Absorpce

Na základě populačního farmakokinetického modelu byla typická hodnota biologické dostupnosti talkvetamabu 62 % při subkutánním podání ve vztahu k podání intravenóznímu.

V dávkovacím režimu 0,4 mg/kg týdně byl medián (rozmezí) T_{max} talkvetamabu po 1. léčebné dávce 3 (1 až 8) dny a po 7. léčebné dávce 2 (1 až 6) dny.

V dávkovacím režimu 0,8 mg/kg jednou za dva týdny byl medián T_{max} talkvetamabu po 1. léčebné dávce 3 dny (rozmezí 2 až 14 dní) a po 5. léčebné dávce 3 dny (rozmezí 1 až 8 dní).

Distribuce

Na základě populačního farmakokinetického modelu byla typická hodnota distribučního objemu 4,3 l (22% CV [koeficient variace]) u centrálního kompartmentu a 5,8 l (83% CV) u periferního kompartmentu.

Eliminace

Talkvetamab vykazoval jak lineární na čase nezávislou clearance, tak na čase závislou clearance. Na základě populačního farmakokinetického modelu a post hoc parametrů účastníků, jimž se podávaly subkutánní dávky (n=392), je medián celkové clearance 1,64 l/den při zahajovací léčbě a 0,80 l/den v rovnovážném stavu. Na čase závislá clearance představovala 48,8 % celkové clearance při zahajovací léčbě a poté exponenciálně klesala na < 5 % v asi 16. týdnu. Profil koncentrace v čase v 16. týdnu by dosahoval 90 % koncentrace v rovnovážném stavu jak u režimu 0,4 mg/kg týdně, tak u režimu 0,8 mg/kg jednou za dva týdny. Medián poločasu v terminální fázi byl 7,56 dne při zahajovací léčbě a 12,2 dne v rovnovážném stavu.

Zvláštní populace

Farmakokinetická analýza zahrnuje 86 % bělochů (n=424), 9 % černochů (n=43), 2,2 % Asijců (n=11) a 2,8 % jiných ras (n=14). Na základě populační farmakokinetické analýzy neměla rasa či etnicita, pohlaví a tělesná hmotnost (rozmezí: 40 až 143 kg) na farmakokinetiku talkvetamabu klinicky významné dopady.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku TALVEY u pediatrických pacientů ve věku 17 let a mladších nebyla zkoumána.

Starší osoby

Výsledky populačních farmakokinetických analýz ukazují, že věk (33 až 86 let) neměl vliv na farmakokinetiku talkvetamabu. U pacientů ve věku ≥ 85 let byly k dispozici jen omezené údaje (viz tabulka 12).

Tabulka 12: Podíl starších subjektů ve farmakokinetických studiích talkvetamabu

	Věk 65-74 (Počet starších subjektů/celkový počet)	Věk 75-84 (Počet starších subjektů/celkový počet)	Věk 85+ (Počet starších subjektů/celkový počet)
Farmakokinetické studie	181/492	73/492	1/492

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly žádné formální studie talkvetamabu provedeny. Výsledky populačních farmakokinetických analýz ukazují, že lehká ($60 \text{ ml/min} \leq \text{absolutní rychlost glomerulární filtrace (GFR)} < 90 \text{ ml/min}$) ani středně těžká ($30 \text{ ml/min} \leq \text{absolutní GFR} < 60 \text{ ml/min}$) porucha funkce ledvin farmakokinetiku talkvetamabu významně neovlivňovaly. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie talkvetamabu provedeny. Výsledky populačních farmakokinetických analýz podle klasifikace NCI ukazují, že lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až 1,5násobek horního limitu normy (ULN) a jakákoli aspartátaminotransferáza (AST), nebo celkový bilirubin \leq ULN a AST > ULN) neměla významný vliv na farmakokinetiku talkvetamabu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje (n=2), zatímco u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V obecných studiích toxicity na makacích jávských byla nástrojová molekula dobře tolerována, nicméně výsledky těchto studií prováděných s normálními zdravými opicemi mohou být na pacienty s mnohočetným myelomem omezeně přenositelné.

Kancerogenita a mutagenita

K vyhodnocení kancerogenního nebo genotoxického potenciálu talkvetamabu nebyly provedeny žádné studie na zvířatech.

Reprodukční toxikologie a fertilita

K vyhodnocení vlivu talkvetamabu na reprodukci a vývoj plodu nebyly provedeny žádné studie na zvířatech. K vyhodnocení vlivu talkvetamabu na fertilitu nebyly provedeny žádné studie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Ledová kyselina octová
Polysorbát 20
Trihydrát natrium-acetátu
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po přípravě byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, následovaná až 24 hodinami při teplotě 15 °C až 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla

za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Přípravek zlikvidujte, pokud je uchováván déle než 24 hodin v chladničce nebo déle než 24 hodin při okolní teplotě.

Připravenou injekční stříkačku uchovávejte tak, aby byla chráněná před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok

1,5 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem se světle zeleným odtrhovacím krytem obsahující 3 mg talkvetamabu.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

TALVEY 40 mg/ml injekční roztok

1 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým odtrhovacím krytem obsahující 40 mg talkvetamabu.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky přípravku TALVEY se dodávají jako injekční roztok připravený k použití, který se před podáním nemusí ředit.

K dosažení léčebné dávky se nesmějí kombinovat injekční lahvičky přípravku TALVEY s různými koncentracemi.

Při přípravě a podání přípravku TALVEY je třeba použít aseptickou techniku.

Příprava přípravku TALVEY

- K přípravě přípravku TALVEY použijte následující referenční tabulky.
 - Tabulku 13 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,01 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml.

Tabulka 13: Dávka 0,01 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,5 ml)
Dávka 0,01 mg/kg	35 až 39	0,38	0,19	1
	40 až 45	0,42	0,21	1
	46 až 55	0,5	0,25	1
	56 až 65	0,6	0,3	1
	66 až 75	0,7	0,35	1
	76 až 85	0,8	0,4	1
	86 až 95	0,9	0,45	1
	96 až 105	1,0	0,5	1
	106 až 115	1,1	0,55	1
	116 až 125	1,2	0,6	1
	126 až 135	1,3	0,65	1
	136 až 145	1,4	0,7	1
	146 až 155	1,5	0,75	1
156 až 160	1,6	0,8	1	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 14 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,06 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml.

Tabulka 14: Dávka 0,06 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,5 ml)
Dávka 0,06 mg/kg	35 až 39	2,2	1,1	1
	40 až 45	2,6	1,3	1
	46 až 55	3	1,5	1
	56 až 65	3,6	1,8	2
	66 až 75	4,2	2,1	2
	76 až 85	4,8	2,4	2
	86 až 95	5,4	2,7	2
	96 až 105	6	3	2
	106 až 115	6,6	3,3	3
	116 až 125	7,2	3,6	3
	126 až 135	7,8	3,9	3
	136 až 145	8,4	4,2	3
	146 až 155	9	4,5	3
156 až 160	9,6	4,8	4	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 15 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,4 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml.

Tabulka 15: Dávka 0,4 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka ^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,0 ml)
Dávka 0,4 mg/kg	35 až 39	14,8	0,37	1
	40 až 45	16	0,4	1
	46 až 55	20	0,5	1
	56 až 65	24	0,6	1
	66 až 75	28	0,7	1
	76 až 85	32	0,8	1
	86 až 95	36	0,9	1
	96 až 105	40	1	1
	106 až 115	44	1,1	2
	116 až 125	48	1,2	2
	126 až 135	52	1,3	2
	136 až 145	56	1,4	2
	146 až 155	60	1,5	2
156 až 160	64	1,6	2	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 16 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,8 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml.

Tabulka 16: Dávka 0,8 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka ^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,0 ml)
Dávka 0,8 mg/kg	35 až 39	29,6	0,74	1
	40 až 45	34	0,85	1
	46 až 55	40	1	1
	56 až 65	48	1,2	2
	66 až 75	56	1,4	2
	76 až 85	64	1,6	2
	86 až 95	72	1,8	2
	96 až 105	80	2	2
	106 až 115	88	2,2	3
	116 až 125	96	2,4	3
	126 až 135	104	2,6	3
	136 až 145	112	2,8	3
	146 až 155	120	3	3
156 až 160	128	3,2	4	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Zkontrolujte, zda je přípravek TALVEY injekční roztok bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte přípravek, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo pokud v něm jsou cizí částice.
- Injekční lahvičku přípravku TALVEY v příslušné síle vyjměte z chladničky (2 °C až 8 °C) a nechejte ji alespoň 15 minut dosáhnout okolní teploty (15 °C až 30 °C). Injekční lahvičku přípravku TALVEY neohřívejte žádným jiným způsobem.
- Po dosažení okolní teploty jemně otáčejte injekční lahvičkou po dobu přibližně 10 sekund, aby se obsah promísil. Neprotřepávejte.
- Pomocí přenosové jehly natáhněte z injekční lahvičky/injekčních lahviček do injekční stříkačky vhodné velikosti požadovaný objem přípravku TALVEY.
 - Jeden injekční objem nemá přesáhnout 2,0 ml. Dávky vyžadující větší objem než 2,0 ml rozdělte na stejné díly do několika injekčních stříkaček.

- Přípravek TALVEY je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami a polypropylenovým nebo polykarbonátovým materiálem injekčních stříkaček.
- Přenosovou jehlu nahraďte injekční jehlou o příslušné velikosti.
- Pokud je připravená injekční stříkačka uchovávána v chladničce, nechejte roztok před podáním dosáhnout okolní teploty.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely,
Ringaskiddy, Co. Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek TALVEY uváděn na trh, všem pacientům/pečovatelům, u nichž se předpokládá, že budou talkvetamab používat, bude zajištěn přístup ke Kartě pacienta/bude poskytnuta Karta pacienta, která pacienty informuje a vysvětlí

jim rizika CRS a neurologických toxicit včetně ICANS. Karta pacienta také zahrnuje upozornění pro zdravotníky ošetřující pacienta, že pacient je léčen talkvetamabem.

Karta pacienta bude obsahovat následující klíčová sdělení:

- popis klíčových známek a příznaků CRS a neurologických toxicit včetně ICANS
- popis situací, kdy je třeba okamžitě vyhledat pomoc poskytovatele zdravotní péče nebo vyhledat pohotovost, pokud se objeví známky a příznaky CRS nebo neurologických toxicit včetně ICANS
- upozornění, že pacienti mají 48 hodin po podání všech dávek ve step-up fázi dávkovacího schématu zůstat v blízkosti zdravotnického zařízení, kde jim byl talkvetamab podán
- kontaktní údaje předepisujícího lékaře

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Před uvedením talkvetamabu na trh v daném členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v daném členském státě, kde bude talkvetamab uváděn na trh, všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se předpokládá, že budou talkvetamab předepisovat nebo podávat, budou poskytnuty edukační materiály za účelem:

- zajištění povědomí o riziku neurologické toxicity včetně ICANS a o doporučeních, která pomohou minimalizovat riziko, včetně informací o četnosti, závažnosti a době nástupu pozorované u pacientů, kteří byli léčeni talkvetamabem
- usnadnění identifikace neurologické toxicity včetně ICANS
- usnadnění léčby neurologické toxicity včetně ICANS
- usnadnění sledování neurologické toxicity včetně ICANS
- zajištění, aby byly nežádoucí účinky adekvátně a příslušně hlášeny

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti talkvetamabu indikovaného v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie, včetně imunomodulační látky, inhibitoru proteazomu a protilátky proti CD38, a při poslední terapii nebo po ní vykázali progresi onemocnění, předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie 64407564MMY3002, což je randomizovaná studie fáze 3 porovnávající talkvetamab s.c. v kombinaci s daratumumabem s.c. a pomalidomidem (Tal-DP) nebo talkvetamab s.c. v kombinaci s daratumumabem s.c. (Tal-D) proti daratumumabu s.c., pomalidomidu a dexamethasonu (DPd) u účastníků s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem.	duben 2027
K další charakterizaci dlouhodobé bezpečnosti u subjektů s mnohočetným myelomem, kteří byly předtím léčeny ≥ 3 předchozími liniemi terapie, včetně imunomodulační látky, PI a protilátky proti CD38, a při poslední terapii nebo po ní vykázaly progresi onemocnění, předloží držitel rozhodnutí o registraci aktualizovanou zprávu o bezpečnosti ze studie 64407564MMY1001, první humánní, otevřená studie fáze 1/2, s eskalací dávky talkvetamabu, což je humanizovaná bispecifická protilátka proti GPRC5D x CD3, u subjektů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem.	duben 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (2 mg/ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok
talkvetamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 1,5ml injekční lahvička obsahuje 3 mg talkvetamabu (2 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, ledová kyselina octová, polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
3 mg/1,5 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1748/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA (2 mg/ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

TALVEY 2 mg/ml injekce
talkvetamab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 mg/1,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (40 mg/ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TALVEY 40 mg/ml injekční roztok
talkvetamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje 40 mg talkvetamabu (40 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium-edetátu, ledová kyselina octová, polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, sacharosa, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
40 mg/1 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1748/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA (40 mg/ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

TALVEY 40 mg/ml injekce
talkvetamab
talquetamabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Talvey 2 mg/ml injekční roztok Talvey 40 mg/ml injekční roztok

talkvetamab (talquetamabum)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Talvey a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Talvey podán
3. Jak se přípravek Talvey podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Talvey uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Talvey a k čemu se používá

Přípravek Talvey je lék k léčbě rakoviny, který obsahuje léčivou látku talkvetamab. Talkvetamab je protilátka, druh bílkoviny, která rozpoznává specifické cíle v těle a navazuje se na ně. Byla navržena tak, aby se navázala na bílkovinu GPRC5D (anglicky *G Protein-coupled receptor family C group 5 member D*), která se nachází na nádorových buňkách mnohočetného myelomu, a na bílkovinu CD3 (anglicky *cluster of differentiation 3*), která se nachází na T-lymfocytech (druh bílých krvinek). T-lymfocyty jsou součástí imunitního systému organismu a pomáhají chránit tělo před infekcí. Mohou také ničit nádorové buňky. Když se tento lék naváže na tyto buňky, dojde ke spojení nádorových buněk a T-lymfocytů. To povzbudí T-lymfocyty k ničení nádorových buněk mnohočetného myelomu.

Přípravek Talvey se používá k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním kostní dřeně nazývaným mnohočetný myelom.

Používá se u pacientů, kteří podstoupili nejméně tři jiné způsoby léčby, které nefungovaly nebo přestaly fungovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Talvey podán

Přípravek Talvey Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na talkvetamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek Talvey neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před tím, než Vám bude přípravek Talvey podán, se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou před tím, než Vám bude přípravek Talvey podán.

Závažné nežádoucí účinky

Existují závažné nežádoucí účinky, které se mohou objevit po zahájení léčby přípravkem Talvey. Pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou, musíte o nich neprodleně informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru, protože mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči.

Svého lékaře nebo zdravotní sestru ihned informujte, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- Znamky stavu známého jako „syndrom z uvolnění cytokinů“ (CRS). Syndrom z uvolnění cytokinů je závažná imunitní reakce s příznaky, jako je horečka, nízký krevní tlak, zimnice, potíže s dýcháním, únava, bolest hlavy, rychlý srdeční tep a zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi.
- Účinky na nervový systém. Příznaky zahrnují pocit zmatenosti, pocit dezorientovanosti, pocit ospalosti, pocit snížené pozornosti, pomalé nebo obtížné myšlení, narušené myšlení nebo snížené vědomí, zmatenost, potíže s mluvením a porozuměním řeči. Některé z nich mohou být známkami závažné imunitní reakce nazývané „syndrom neurotoxicity asociovaný s imunitními efektorovými buňkami“ (ICANS).
- Problémy s ústy, jako je ztráta chuti, sucho v ústech, potíže s polykáním a zánět sliznice úst.
- Kožní problémy jako je vyrážka, zarudnutí a problémy s nehty.
- Pocit tepla, horečka, zimnice nebo třes, bolest v krku nebo vředy v ústech mohou být známkami infekce.

Talvey a vakcíny

Promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou před tím, než Vám bude přípravek Talvey podán, pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) nebo budete očkovan(a). Váš imunitní systém (přirozená obranyschopnost organismu) nemusí při používání tohoto přípravku reagovat na očkování správně.

Nejméně 4 týdny před zahájením léčby přípravkem Talvey a nejméně 4 týdny po podání Vaší poslední dávky by Vám neměly být podávány živé vakcíny (což je specifický typ vakcíny).

Testy a kontroly

Před podáním přípravku Talvey Vám lékař zkontroluje krev, aby zjistil hladiny různých krevních buněk a vyšetřil, zda se u Vás neprojevují známky infekce. Infekce budou léčeny před zahájením léčby tímto přípravkem.

Po podání přípravku Talvey Vás bude lékař sledovat, zda se u Vás neprojeví nežádoucí účinky. Bude Vám také pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože při používání tohoto přípravku může dojít ke snížení počtu krevních buněk a dalších složek krve.

Děti a dospívající

Přípravek Talvey se nemá podávat dětem ani dospívajícím do 18 let, protože tento lék nebyl u této věkové skupiny studován a není známo, jak na ně bude tento lék působit.

Další léčivé přípravky a přípravek Talvey

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinných přípravků.

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Těhotenství a antikoncepce

Přípravek Talvey má potenciál k přenosu z matky na vyvíjející se plod. Účinky přípravku Talvey na vyvíjející se plod nejsou známy a riziko pro novorozence/kojenice nelze vyloučit.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru dříve, než Vám bude tento lék podán.

Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, ihned to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Talvey a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Váš lékař před zahájením léčby zkontroluje, zda nejste těhotná.

Pokud Vaše partnerka otěhotní během doby, kdy používáte tento přípravek, sdělte to ihned svému lékaři.

Pokud jste tento přípravek používala během těhotenství, Vašemu novorozenému dítěti nemají být podávány žádné živé vakcíny, dokud nedosáhne věku alespoň čtyř týdnů.

Kojení

Není známo, zda přípravek Talvey prostupuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Před zahájením používání tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda je přínos kojení větší než riziko pro Vaše dítě. Pokud se s lékařem rozhodnete ukončit používání tohoto přípravku, nekojte po dobu 3 měsíců po ukončení léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou během používání přípravku Talvey pociťovat únavu, závratě nebo zmatenost. Neřid'te, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje od podání první dávky až do doby nejméně 48 hodin po podání první léčebné dávky přípravku Talvey, nebo podle pokynů lékaře.

Přípravek Talvey obsahuje sodík

Přípravek Talvey obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Talvey podává

Kolik přípravku se podává

Přípravek Talvey Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s mnohočetným myelomem. Váš lékař rozhodne, kolik přípravku Talvey Vám bude podáno. Dávka přípravku Talvey bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti.

Přípravek Talvey se podává buď jednou týdně nebo jednou za 2 týdny v závislosti na dávce následovně:

0,4 mg/kg jednou týdně:

- Jako první dávku dostanete 0,01 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti.
- Jako druhou dávku dostanete 0,06 mg na kilogram tělesné hmotnosti o 2 až 4 dny později.
- Jako třetí dávku dostanete „léčebnou dávku“ 0,4 mg na kilogram tělesné hmotnosti za 2 až 4 dny po druhé dávce.
- Po třetí dávce budete následně dostávat „léčebnou dávku“ jednou týdně.
- Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud Vám bude přípravek Talvey přinášet prospěch.

Po každé z prvních tří dávek Vás bude lékař sledovat, zda se u Vás neprojeví nežádoucí účinky. Bude Vás sledovat po dobu 2 dnů po každé dávce. Po každé z prvních tří dávek zůstaňte v blízkosti zdravotnického zařízení pro případ, že byste měl(a) nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás po kterékoli z prvních dvou dávek objeví nežádoucí účinky, může lékař rozhodnout vyčkat až 7 dní, než Vám bude podána další dávka.

0,8 mg/kg jednou za 2 týdny:

- Jako první dávku dostanete 0,01 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti.
- Jako druhou dávku dostanete 0,06 mg na kilogram tělesné hmotnosti o 2 až 4 dny později.
- Jako třetí dávku dostanete 0,4 mg na kilogram tělesné hmotnosti o 2 až 4 dny později.

- Jako čtvrtou dávku dostanete „léčebnou dávku“ 0,8 mg na kilogram tělesné hmotnosti za 2 až 4 dny po třetí dávce.
- Po čtvrté dávce budete následně dostávat „léčebnou dávku“ jednou za 2 týdny.
- Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud Vám bude přípravek Talvey přinášet prospěch.

Po každé z prvních čtyř dávek Vás bude lékař sledovat, zda se u Vás neprojeví nežádoucí účinky. Bude Vás sledovat po dobu 2 dnů po každé dávce. Po každé z prvních čtyř dávek zůstávejte v blízkosti zdravotnického zařízení pro případ, že byste měl(a) nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás po kterékoli z prvních tří dávek objeví nežádoucí účinky, může lékař rozhodnout vyčkat až 7 dní, než Vám bude podána další dávka.

Rozhodnutí, zda používat dávku 0,4 mg/kg jednou týdně nebo dávku 0,8 mg/kg každé dva týdny se má učinit po poradě s lékařem.

Jak se přípravek podává

Přípravek Talvey Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra jako injekci pod kůži (podkožní injekci). Podává se do oblasti břicha nebo stehna.

Léky podávané během léčby přípravkem Talvey

Před prvními třemi dávkami (pokud dostáváte 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti) nebo prvními čtyřmi dávkami (pokud dostáváte 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti) přípravku Talvey Vám budou podány léky, které pomáhají snižovat pravděpodobnost nežádoucích účinků. Ty mohou zahrnovat:

- léky na zmírnění alergické reakce (antihistaminika)
- léky na zmírnění zánětu (kortikosteroidy)
- léky na zmírnění horečky (například paracetamol)

Na základě jakýchkoli příznaků, které máte, Vám tyto léky mohou být podány i při dalších dávkách přípravku Talvey.

Na základě jakýchkoli příznaků, které se u Vás objevily, nebo nemocí prodělaných v minulosti Vám také mohou být podány další léky.

Pokud Vám bylo podáno více přípravku Talvey, než mělo

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Pokud Vám jej bude podáno příliš mnoho (předávkování), bude Vás lékař kontrolovat s ohledem na nežádoucí účinky.

Pokud zapomenete přijít na podání přípravku Talvey

Je velmi důležité, abyste se dostavoval(a) na všechna podání přípravku, aby bylo zajištěno, že léčba bude fungovat. Pokud na podání přípravku zapomenete přijít, další návštěvu uskutečňte co nejdříve.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, které mohou mít těžký průběh a mohou vést k úmrtí, ihned zavolejte lékařskou pomoc.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), závažná imunitní reakce, která může ovlivnit nervový systém. Některými z příznaků jsou:
 - pocit zmatenosti
 - snížená pozornost nebo nižší bdělost
 - pocit dezorientovanosti
 - pocit ospalosti
 - nízká energie
 - pomalé a obtížné myšlení.
- syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), závažná imunitní reakce. CRS může vyvolat příznaky jako je:
 - horečka
 - nízký krevní tlak
 - zimnice
 - nízká hladina kyslíku v krvi
 - bolest hlavy
 - zrychlený srdeční tep
 - zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi
- nízké hladiny neutrofilů (neutropenie), což je typ bílých krvinek, které pomáhají bojovat proti infekci
- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), což jsou buňky, které napomáhají srážení krve

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, ihned to sdělte svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- problémy s nehty
- bolest svalů a kloubů (muskoskeletální bolest)
- nízký počet červených krvinek (anemie)
- pocit únavy
- zimnice
- úbytek tělesné hmotnosti
- abnormálně suchá kůže nebo sliznice, například v ústech a očích (xeróza)
- nízký počet lymfocytů (lymfopenie), což je určitý typ bílých krvinek
- problémy se schopností vyvíjet pohyb nebo jej ovládat (porucha motoriky)
- pocit točení hlavy
- poškození nervů, které může vést k mravenčení, necitlivosti, bolestem nebo ztrátě vnímání bolesti (senzorická neuropatie)
- poškození mozku nebo onemocnění ovlivňující funkci mozku (encefalopatie)
- průjem
- pocit na zvracení
- zácpa
- bolest žaludku
- zvracení
- infekce v nose, dutinách nebo v hrdle (infekce horních cest dýchacích)
- svědění (pruritus)
- snížení chuti k jídlu
- bolest
- nízký počet bílých krvinek (leukopenie)

- nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)
- nízké hladiny fosfátu v krvi (hypofosfatemie)
- nízké hladiny hořčíku v krvi (hypomagnezemie)
- nízká hladina protilátek nazývaných imunoglobuliny v krvi (hypogamaglobulinemie), což může zvyšovat vznik infekcí
- otok vyvolaný hromaděním tekutin v těle (edém)
- podráždění nebo bolest v místě podání injekce
- zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi
- infekce COVID-19
- krevní testy mohou ukázat delší čas srážlivosti krve (snížení hladiny fibrinogenu, zvýšení INR a prodloužení PTT- test k vyšetření srážlivosti krve)
- bakteriální infekce
- bolest v ústech
- plísňová infekce
- horečka (pyrexie)
- bolest hlavy
- dušnost (dyspnoe)
- kašel
- problémy s ústy a polykáním, jako je změna chuti (dysgeuzie), sucho v ústech, potíže s polykáním (dysfágie) a zánět sliznice úst (stomatitida)
- kožní potíže zahrnující kožní vyrážku

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- padání vlasů
- krvácení, které může být závažné (hemoragie)
- plicní infekce (pneumonie)
- virová infekce
- otrava krve (sepsa)
- nízký počet určitého typu bílých krvinek (neutrofilů) s horečkou

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Talvey uchovávat

Přípravek Talvey bude uchovávat Váš lékař v nemocnici nebo na klinice. Následující informace jsou proto určeny především zdravotnickým pracovníkům.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před tím, než tento přípravek použijete, roztok zkontrolujte, zda neobsahuje částice nebo nezměnil barvu. Roztok musí být bezbarvý nebo světle žlutý. Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje viditelné částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Talvey obsahuje

- Léčivou látkou je talkvetamab. Přípravek Talvey se dodává ve dvou různých silách:
 - 2 mg/ml – jedna 1,5ml injekční lahvička obsahuje 3 mg talkvetamabu
 - 40 mg/ml – jedna 1ml injekční lahvička obsahuje 40 mg talkvetamabu
- Pomocnými látkami jsou dihydrát dinatrium-edetátu, ledová kyselina octová, polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, sacharosa, voda pro injekci (viz část „Přípravek Talvey obsahuje sodík“ v bodě 2).

Jak přípravek Talvey vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Talvey je injekční roztok (injekce) a je to bezbarvá až světle žlutá tekutina. Přípravek Talvey se dodává v papírové krabičce obsahující 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvičky přípravku Talvey se dodávají jako injekční roztok připravený k použití, který se před podáním nemusí ředit.

K dosažení léčebné dávky se nesmějí kombinovat injekční lahvičky přípravku Talvey s různými koncentracemi.

Při přípravě a podání přípravku Talvey je třeba použít aseptickou techniku.

Příprava přípravku Talvey

- K přípravě přípravku Talvey použijte následující referenční tabulky
 - Tabulku 1 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,01 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 2 mg/ml.

Tabulka 1: Dávka 0,01 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 2 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka ^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,5 ml)
Dávka 0,01 mg/kg	35 až 39	0,38	0,19	1
	40 až 45	0,42	0,21	1
	46 až 55	0,5	0,25	1
	56 až 65	0,6	0,3	1
	66 až 75	0,7	0,35	1
	76 až 85	0,8	0,4	1
	86 až 95	0,9	0,45	1
	96 až 105	1,0	0,5	1
	106 až 115	1,1	0,55	1
	116 až 125	1,2	0,6	1
	126 až 135	1,3	0,65	1
	136 až 145	1,4	0,7	1
	146 až 155	1,5	0,75	1
156 až 160	1,6	0,8	1	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 2 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,06 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 2 mg/ml.

Tabulka 2: Dávka 0,06 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 2 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,5 ml)
Dávka 0,06 mg/kg	35 až 39	2,2	1,1	1
	40 až 45	2,6	1,3	1
	46 až 55	3	1,5	1
	56 až 65	3,6	1,8	2
	66 až 75	4,2	2,1	2
	76 až 85	4,8	2,4	2
	86 až 95	5,4	2,7	2
	96 až 105	6	3	2
	106 až 115	6,6	3,3	3
	116 až 125	7,2	3,6	3
	126 až 135	7,8	3,9	3
	136 až 145	8,4	4,2	3
	146 až 155	9	4,5	3
156 až 160	9,6	4,8	4	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 3 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,4 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 40 mg/ml.

Tabulka 3: Dávka 0,4 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 40 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,0 ml)
Dávka 0,4 mg/kg	35 až 39	14,8	0,37	1
	40 až 45	16	0,4	1
	46 až 55	20	0,5	1
	56 až 65	24	0,6	1
	66 až 75	28	0,7	1
	76 až 85	32	0,8	1
	86 až 95	36	0,9	1
	96 až 105	40	1	1
	106 až 115	44	1,1	2
	116 až 125	48	1,2	2
	126 až 135	52	1,3	2
	136 až 145	56	1,4	2
	146 až 155	60	1,5	2
156 až 160	64	1,6	2	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 4 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,8 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 40 mg/ml.

Tabulka 4: Dávka 0,8 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku Talvey 40 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,0 ml)
Dávka 0,8 mg/kg	35 až 39	29,6	0,74	1
	40 až 45	34	0,85	1
	46 až 55	40	1	1
	56 až 65	48	1,2	2
	66 až 75	56	1,4	2
	76 až 85	64	1,6	2
	86 až 95	72	1,8	2
	96 až 105	80	2	2
	106 až 115	88	2,2	3
	116 až 125	96	2,4	3
	126 až 135	104	2,6	3
	136 až 145	112	2,8	3
	146 až 155	120	3	3
156 až 160	128	3,2	4	

^a Celková dávka (mg) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Zkontrolujte, zda je přípravek Talvey injekční roztok bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte přípravek, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné částice.
- Injekční lahvičku přípravku Talvey v příslušné síle vyjměte z chladničky (2 °C až 8 °C) a nechejte ji alespoň 15 minut dosáhnout okolní teploty (15 °C až 30 °C). Injekční lahvičku přípravku Talvey neohřívejte žádným jiným způsobem.
- Po dosažení okolní teploty jemně otáčejte injekční lahvičkou po dobu přibližně 10 sekund, aby se obsah promísil. Neprotřepávejte.
- Pomocí přenosové jehly natáhněte z injekční lahvičky/injekčních lahviček do injekční stříkačky vhodné velikosti požadovaný objem přípravku Talvey.
 - Jeden injekční objem nemá přesáhnout 2,0 ml. Dávky vyžadující větší objem než 2,0 ml rozdělte na stejné díly do několika injekčních stříkaček.
- Přípravek Talvey je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami a polypropylenovým nebo polykarbonátovým materiálem injekčních stříkaček.
- Přenosovou jehlu nahraďte injekční jehlou o příslušné velikosti.

Podávání přípravku Talvey

- Přípravek Talvey se podává subkutánní injekcí.
- Přípravek Talvey má podávat zdravotnický pracovník s odpovídajícím lékařským vybavením a personálem pro zvládnutí závažných reakcí, včetně CRS.
- Požadovaný objem přípravku Talvey podávejte do podkožní tkáně na břicho (preferované místo podání injekce). Alternativně lze přípravek Talvey podat do podkožní tkáně na jiných místech (např. stehno). Pokud je potřeba více injekcí, injekce přípravku Talvey se mají podat nejméně 2 cm od sebe.
- Injekci nepodávejte do tetování nebo jizev ani do míst, kde je kůže zarudlá, pohmožděná, citlivá, zatvrdlá nebo nějak porušená.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.