I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TALVEY 2 mg/ml süstelahus
TALVEY 40 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TALVEY 2 mg/ml süstelahus
Üks 1,5 ml viaal sisaldab 3 mg talkuetamabi (*talquetamabum*) (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml süstelahus
Üks 1 ml viaal sisaldab 40 mg talkuetamabi (*talquetamabum*) (40 mg/ml).

Talkuetamab on humaniseeritud immunoglobuliin g4-proliini, alaniini, alaniini (IgG4-PAA) bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud G-valguga seotud retseptorite C-perekonna 5. rühma liikme D (GPRC5D) ja diferentseerumise klaster 3 (CD3) retseptorite vastu, ning on toodetud Hiina hamstri munarakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste).

Lahus on värvitu kuni helekollane; pH 5,2 ja osmolaalsus 287…290 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TALVEY on näidustatud monoteraapiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi raviks täiskasvanutel, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi (sh immunomodulaator, proteasoomi inhibiitor ja CD38-vastased antikehad) ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi TALVEY'ga peab alustama selliste arstide juhendamisel ja järelevalve all, kellel on kogemus hulgimüeloomi ravis.

TALVEY'd peab manustama tervishoiutöötaja koos vastava väljaõppe saanud meditsiinipersonaliga, kellel on vajalikud meditsiinilised vahendid raskete reaktsioonide, sh tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome*, CRS) ja neuroloogiline toksilisus, sh immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), ravimiseks.

Annustamine

Tiitrimisfaasis tuleb enne iga TALVEY annust manustada premedikatsiooniravimeid (vt allpool).

TALVEY'd tuleb manustada subkutaanselt vastavalt annustamisskeemile kas üks kord nädalas või igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel), nagu kirjeldatud tabelis 1. Patsientidel, kes on saanud talkuetamabi vastavalt annustamisskeemile 0,4 mg/kg kehakaalu kohta üks kord nädalas ja on saavutanud piisava kliinilise ravivastuse, mida on kinnitatud vähemalt kahel järjestikusel haiguse hindamisel, võib kaaluda üleminekut annustamisskeemile 0,8 mg/kg kehakaalu kohta igal teisel nädalal.

Tabel 1. Soovitatav TALVEY annus

Annustamisskeem	Faas	Päev	TALVEY annus[a]
Annustamisskeem üks kord nädalas	Tiitrimisfaas	1. päev	0,01 mg/kg
		3. päev[b]	0,06 mg/kg
		5. päev[b]	0,4 mg/kg
	Ravifaas	Seejärel üks kord nädalas[c]	0,4 mg/kg
Annustamisskeem igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel)	Tiitrimisfaas	1. päev	0,01 mg/kg
		3. päev[b]	0,06 mg/kg
		5. päev[b]	0,4 mg/kg
		7. päev[b]	0,8 mg/kg
	Ravifaas	Üks kord iga 2 nädala järel[c]	0,8 mg/kg

[a] Põhineb tegelikul kehakaalul ja manustatakse subkutaanselt.

[b] Annuse võib manustada 2 kuni 4 päeva pärast eelmist annust ning seda võib manustada kuni 7 päeva pärast eelmist annust, et lasta kõrvaltoimetel taanduda.

[c] Üks kord nädalas manustades tuleb kinni pidada vähemalt 6-päevasest intervallist annuste vahel ning igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel) manustades vähemalt 12-päevasest intervallist annuste vahel.

Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid tervishoiuasutuse lähedusse ja jälgimisele CRS-i ja ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes 48 tunniks iga kord pärast TALVEY kõigi annuste manustamist tiitrimisfaasis (vt lõik 4.4).

Ravi kestus
Patsiendid peavad saama ravi TALVEY'ga kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Premedikatsioon

CRS-i riski vähendamiseks tuleb tiitrimisfaasis 1 kuni 3 tundi enne iga TALVEY annuse manustamist manustada patsiendile järgmisi premedikatsiooniravimeid (vt lõik 4.4).

- Kortikosteroid (suukaudne või intravenoosne deksametasoon 16 mg või võrdväärne)
- Antihistamiin (suukaudne või intravenoosne difenhüdramiin 50 mg või võrdväärne)
- Antipüreetikum (suukaudne või intravenoosne paratsetamool 650 mg kuni 1000 mg või võrdväärne)

Enne järgmisi annuseid tuleb manustada premedikatsiooniravimeid patsientidele, kes kordavad TALVEY tiitrimisfaasis annuseid edasilükkamise tõttu (vt tabel 2) või patsientidele, kellel tekkis CRS (vt tabel 3).

Infektsiooni ennetamine
Enne TALVEY'ga ravi alustamist tuleb kaaluda profülaktikat infektsioonide vältimiseks vastavalt kohalikele ametlikele ravijuhenditele.

Annuse edasilükkamised

Kui TALVEY annus on edasi lükatud, tuleb ravi taasalustada vastavalt tabelis 2 esitatud soovitustele ja alustada taas vastavalt kas üks kord nädalas või igal teisel nädalal annustamist (vt eespool „Annustamine"). Enne TALVEY taasmanustamist tuleb manustada premedikatsiooniravimeid ja patsiente tuleb vastavalt jälgida.

Tabel 2. Soovitused TALVEY'ga ravi taasalustamiseks pärast annuse edasilükkamist

Annustamisskeem	Viimane manustatud annus	Aeg viimase annuse manustamisest	TALVEY soovitused*
Annustamisskeem üks kord nädalas	0,01 mg/kg	Üle 7 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 kuni 28 päeva	Korrata annust 0,06 mg/kg
		Üle 28 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 kuni 35 päeva	Korrata annust 0,4 mg/kg
		36 kuni 56 päeva	Taasalustada annusega 0,06 mg/kg
		Üle 56 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg
Annustamisskeem igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel)	0,01 mg/kg	Üle 7 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 kuni 28 päeva	Korrata annust 0,06 mg/kg
		Üle 28 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 kuni 35 päeva	Korrata annust 0,4 mg/kg
		36 kuni 56 päeva	Taasalustada annusega 0,06 mg/kg
		Üle 56 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 kuni 35 päeva	Korrata annust 0,8 mg/kg
		36 kuni 56 päeva	Taasalustada annusega 0,4 mg/kg
		Üle 56 päeva	Taasalustada annusega 0,01 mg/kg

* Enne TALVEY'ga taasalustamist manustada premedikatsiooniravimeid. Pärast TALVEY'ga taasalustamist jätkata annustamist vastavalt üks kord nädalas või igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel) (vt lõik 4.2).

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

TALVEY toksilisuse raviks võib olla vajalik annuse edasilükkamine (vt lõik 4.4). Soovitusi TALVEY'ga taasalustamiseks pärast annuse edasilükkamist vt tabel 2.

Soovitusi tegevuste kohta CRS-i ja ICANS-i raviks vt tabelid 3 ja 4. Soovitusi annuse muutmiseks teiste kõrvaltoimete korral vt tabel 6.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

CRS-i tuleb tuvastada kliinilise pildi alusel (vt lõik 4.4). Tuleb hinnata palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni muude põhjuste suhtes ja neid ravida. CRS-i kahtlusel tuleb TALVEY manustamine peatada, kuni CRS laheneb, ning tegutseda vastavalt tabelis 3 antud soovitustele. Vajalik on CRS-i toetav ravi, mis võib hõlmata intensiivravi raske või eluohtliku CRS-i korral. Kaaluda laboriuuringuid, et jälgida patsienti dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) suhtes, hematoloogilisi parameetreid, samuti kopsu-, südame-, neeru- ja maksafunktsiooni.

Tabel 3. Soovitused CRS-i raviks

CRS-i aste[a]	TALVEY'ga seotud tegevused	Totsilizumab[b]	Kortikosteroidid[c]
1. aste Kehatemperatuur ≥ 38 °C[d]	Peatada TALVEY manustamine, kuni CRS on lahenenud. Enne järgmist TALVEY annust manustada premedikatsiooniravimeid.	Võib kaaluda.	Ei rakendata

2. aste Kehatemperatuur ≥ 38 °C[d] ja üks järgmistest: • Hüpotensioon, mis allub vedelikravile ja ei vaja vasopressiivseid aineid, või • Hapnikuvajadus väikese voolukiirusega ninakanüüli kaudu[e] või vabavooluna *(blow-by)*.	Peatada TALVEY manustamine, kuni CRS on lahenenud. Enne järgmist TALVEY annust manustada premedikatsiooniravimeid. Jälgida patsienti 48 tunni jooksul pärast TALVEY järgmist annust. Juhendada patsiente, et nad viibiksid jälgimise ajal tervishoiuasutuse läheduses.	Manustada totsilizumabi[c] annus 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte ületada annust 800 mg). Korrata totsilizumabi annust vastavalt vajadusele iga 8 tunni järel, kui ei allu intravenoossele vedelikravile ega hapnikravi suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi kohta, kokku maksimaalselt 4 annust.	Kui 24 tunni jooksul pärast totsilizumabiga ravi alustamist ei ole mingit paranemist ilmnenud, manustada metüülprednisolooni annus 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või deksametasooni annus 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata kortikosteroidide kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni vähemalt 1. astmeni, seejärel lõpetada annust astmeliselt vähendades 3 päeva jooksul.
3. aste Kehatemperatuur ≥ 38 °C[d] ja üks järgmistest: • Hüpotensioon, mis vajab ühte vasopressiivset ainet, koos vasopressiiniga või ilma, või • Hapnikuvajadus suure voolukiirusega ninakanüülist[e], näomaskist, reservuaarkotiga maskist või Venturi maskist	<u>Kestus < 48 tundi</u> Vt 2. aste. <u>Korduv või kestus ≥ 48 tundi</u> Lõpetada jäädavalt TALVEY manustamine.	Manustada totsilizumabi annus 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte ületada annust 800 mg). Korrata totsilizumabi annust vastavalt vajadusele iga 8 tunni järel, kui ei allu intravenoossele vedelikravile ega hapnikravi suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi kohta, kokku maksimaalselt 4 annust.	Kui mingit paranemist ei ilmne, manustada metüülprednisolooni annus 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või deksametasooni (nt annus 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel). Jätkata kortikosteroidide kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni vähemalt 1. astmeni, seejärel lõpetada annust astmeliselt vähendades 3 päeva jooksul.

4. aste Kehatemperatuur ≥ 38 °C[d] ja üks järgmistest: • Hüpotensioon, mis vajab mitut vasopressiivset ainet (välja arvatud vasopressiin), või • positiivse rõhuga hapniku manustamise vajadus (nt pidev positiivne respiratoorne rõhk [CPAP], kahetasandiline positiivne respiratoorne rõhk [BiPAP], intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon)	Lõpetada jäädavalt TALVEY manustamine.	Manustada totsilizumabi annus 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte ületada annust 800 mg). Korrata totsilizumabi annust vastavalt vajadusele iga 8 tunni järel, kui ei allu intravenoossele vedelikravile ega hapnikravi suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi kohta, kokku maksimaalselt 4 annust.	Nagu eespool või manustada metüülprednisolooni annus 1000 mg intravenoosselt üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul vastavalt arsti otsusele. Kui mingit paranemist ei ilmne või kui seisund halveneb, kaaluda teisi immunosupressante.[c]

[a] Põhineb CRS-i ASTCT astmetel (Lee *et al* 2019).

[b] Vt täpsemalt totsilizumabi ravimiteabest.

[c] Ravile allumatut CRS-i tuleb ravida ametliku ravijuhendi järgi.

[d] Tuleneb CRS-ist. Palavik ei pruugi alati esineda koos hüpotensiooni või hüpoksiaga, sest seda võivad varjata sekkumised, nagu antipüreetikumide manustamine või antitsütokiinravi (nt totsilizumab või kortikosteroidid).

[e] Väikese voolukiirusega ninakanüül: ≤ 6 l/min, suure voolukiirusega ninakanüül: > 6 l/min.

Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS

Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i esimeste nähtude ilmnemisel tuleb ravi TALVEY'ga peatada ja kaaluda neuroloogilist hindamist. Välistada tuleb neuroloogiliste sümptomite muud põhjused. Alustada toetavat ravi, mis võib hõlmata intensiivravi raske või eluohtliku ICANS-i korral (vt lõik 4.4). ICANS-i ravisoovitused on kokku võetud tabelis 4.

Tabel 4. Soovitused ICANS-i raviks

ICANS-i aste[a, b]	Samaaegne CRS	Ilma samaaegse CRS-ita
1. aste ICE[c] skoor 7…9 või teadvusetaseme alanemine[d]: spontaanselt ärkav.	CRS-i ravi vastavalt tabelile 3. Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja hindamist vastavalt arsti otsusele.	Jälgida neuroloogiliste sümptomite suhtes ja kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja hindamist vastavalt arsti otsusele.

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Peatada ravi TALVEY’ga kuni ICANS on lahenenud.

Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2. aste

ICE[c] skoor 3…6

või teadvusetaseme alanemine[d]: reageerib häälele.</td><td>Manustada CRS-i raviks totsilizumabi vastavalt tabelile 3.

Kui pärast totsilizumabiga alustamist ei ilmne paranemist, manustada deksametasooni[e] annus 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui juba ei saa teisi kortikosteroide. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni seisund on lahenenud vähemalt 1. astmeni, seejärel järk-järgult lõpetada.</td><td>Manustada deksametasooni[e] annus 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni seisund on lahenenud vähemalt 1. astmeni, seejärel järk-järgult lõpetada.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Peatada ravi TALVEY’ga kuni ICANS on lahenenud.

Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam). Kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja teiste spetsialistide kaasamist edasiseks hindamiseks vastavalt vajadusele.

Jälgida patsienti 48 tunni jooksul pärast TALVEY järgmist annust. Juhendada patsiente, et nad viibiksid jälgimise ajal tervishoiuasutuse läheduses.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3. aste

ICE[c] skoor 0…2
(Kui ICE skoor on 0, kuid patsient reageerib (nt teadvusel, koos globaalse afaasiaga) ja on võimeline hindamist läbi tegema)

või teadvusetaseme alanemine[d]: reageerib üksnes taktiilsele stiimulile,

või krambihood[d], kas:
• mis tahes kliiniline krambihoog, fokaalne või generaliseerunud, mis laheneb kiiresti, või
• mittekonvulsiivsed krambihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis lahenevad sekkumisel,

või suurenenud intrakraniaalne rõhk: fokaalne/lokaalne turse neuroloogilisel piltuuringul[d].</td><td>Manustada CRS-i raviks totsilizumabi vastavalt tabelile 3.

Manustada deksametasooni[e] annus 10 mg intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ja korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni seisund on lahenenud vähemalt 1. astmeni, seejärel järk-järgult lõpetada.</td><td>Manustada deksametasooni[e] annus 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni seisund on lahenenud vähemalt 1. astmeni, seejärel järk-järgult lõpetada.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam). Kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja teiste spetsialistide kaasamist edasiseks hindamiseks vastavalt vajadusele.

<u>Esmakordne:</u>
Peatada ravi TALVEY’ga, kuni ICANS on lahenenud.

Jälgida patsienti 48 tunni jooksul pärast TALVEY järgmist annust. Juhendada patsiente, et nad viibiksid jälgimise ajal tervishoiuasutuse läheduses.

<u>Korduv:</u>
Lõpetada TALVEY kasutamine jäädavalt.</td></tr>
</table>

4. aste ICE[c] skoor 0 (Patsient ei reageeri ega ole võimeline läbima ICE hindamist) või teadvusetaseme alanemine[d], kas: • patsient ei reageeri või vajab reageerimiseks jõulist või korduvat taktiilset stimulatsiooni või • stuupor või kooma, või krambihood[d], kas: • eluohtlik kauakestev krambihoog (> 5 minutit) või • korduvad kliinilised või elektrilised krambihood ilma vahepeal algtasemele taastumata, või motoorsed leiud[d]: • sügav fokaalne motoorne nõrkus, nt hemiparees või paraparees, või suurenenud intrakraniaalne rõhk / ajuturse[d], koos nähtude/sümptomitega, nagu: • difuusne tserebraalne ödeem neuroloogilisel piltuuringul või • detserebraalne või dekortikaalne hoiak või • VI kraniaalnärvi halvatus või • papillödeem või • Cushingi triaad.	Manustada CRS-i raviks totsilizumabi vastavalt tabelile 3. Manustada deksametasooni[e] annus 10 mg intravenoosselt ja korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni seisund on lahenenud vähemalt 1. astmeni, seejärel järk-järgult lõpetada. Teise võimalusena kaaluda metüülprednisolooni manustamist annuses 1000 mg ööpäevas intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ning jätkata metüülprednisolooniga annuses 1000 mg ööpäevas intravenoosselt 2 või enama päeva jooksul.	Manustada deksametasooni[e] annus 10 mg intravenoosselt ja korrata annustamist iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni seisund on lahenenud vähemalt 1. astmeni, seejärel järk-järgult lõpetada. Teise võimalusena kaaluda metüülprednisolooni manustamist annuses 1000 mg ööpäevas intravenoosselt 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis ravida nagu kirjeldatud eespool.
	Lõpetada TALVEY kasutamine jäädavalt. Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaam). Kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja teiste spetsialistide kaasamist edasiseks hindamiseks vastavalt vajadusele. Intrakraniaalse rõhu suurenemise / ajuturse korral uurige ravi kohta ametlikust ravijuhendist.	

[a] Ravi määrab kõige raskem kõrvaltoime, mis ei ole seostatav muu põhjusega.

[b] ASTCT 2019 ICANS-i astmed.

[c] Kui patsient reageerib ja on võimeline läbima immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) hindamist, hinnake järgmist: **Orienteeritus** (teab aastat, kuud, linna, haiglat = 4 punkti); **Nimetused** (nimetage 3 eset, nt osutage kellale, pliiatsile, nööbile = 3 punkti); **Käskluste täitmine** (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „sulgege silmad ja näidake keelt“ = 1 punkt); **Kirjutamine** (võimeline kirjutama standardlause = 1 punkt; ja **Tähelepanelikkus** (loendada 100-st allapoole kümneliste kaupa = 1 punkt). Kui patsient ei reageeri ega ole võimeline läbima ICE hindamist (4. astme ICANS) = 0 punkti.

[d] Ei ole seostatav muu põhjusega.

[e] Kõik viited deksametasooni manustamisele tähistavad deksametasooni või sellega võrdväärset

Tabel 5. Soovitused neuroloogilise toksilisuse (välja arvatud ICANS) raviks

Kõrvaltoime	Raskus[a]	Tegevused
Neuroloogiline toksilisus[a] (välja arvatud ICANS)	1. aste	• Peatada TALVEY manustamine kuni neuroloogilise toksilisuse sümptomid on lahenenud või stabiliseerunud.[b]
	2. aste 3. aste (esmakordne)	• Peatada TALVEY manustamine kuni neuroloogilise toksilisuse sümptomid paranevad vähemalt 1. astmeni.[b] • Osutada toetavat ravi.

	3. aste (korduv) 4. aste	• Lõpetada TALVEY kasutamine jäädavalt. • Osutada toetavat ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi.

[a] Põhineb riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogial (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 4.03.

[b] Soovitused TALVEY'ga ravi taasalustamiseks pärast annuse edasilükkamist vt tabel 2.

Muud kõrvaltoimed

Soovitatavad annuse muutmised teiste kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Soovitatavad annuse muutmised teiste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskus	Annuse muutmine
Tõsised infektsioonid (vt lõik 4.4)	Kõik astmed	• Mitte manustada TALVEY annuseid tiitrimisskeemi alusel patsientidele, kellel on aktiivne infektsioon. • Peatada TALVEY manustamine tiitrimisfaasis, kuni infektsioon on lahenenud.
	3. kuni 4. aste	• Peatada TALVEY manustamine ravifaasis, kuni infektsioon paraneb vähemalt 2. astmeni.
Tsütopeeniad (vt lõik 4.4)	Neutrofiilide absoluutarv alla $0,5 \times 10^9$/l	• Peatada TALVEY manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on vähemalt $0,5 \times 10^9$/l.
	Febriilne neutropeenia	• Peatada TALVEY manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on vähemalt $1,0 \times 10^9$/l ja palavik on lahenenud.
	Hemoglobiinisisaldus alla 8 g/dl	• Peatada TALVEY manustamine, kuni hemoglobiinisisaldus on vähemalt 8 g/dl.
	Trombotsüütide arv alla 25 000/µl Trombotsüütide arv vahemikus 25 000/µl ja 50 000/µl koos veritsusega	• Peatada TALVEY manustamine, kuni trombotsüütide arv on vähemalt 25 000/µl ja puuduvad veritsusnähud.
Suuõõne toksilisus, sh kaalulangus (vt lõik 4.4)	Toksilisus ei allu toetavale ravile	Katkestada TALVEY manustamine kuni stabiliseerumise või paranemiseni ja kaaluda taasalustamist muudetud annustamisskeemi alusel järgmiselt: • Kui praegune annus on 0,4 mg/kg igal nädalal, muuta see 0,4 mg/kg iga kahe nädala järel • Kui praegune annus on 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel, muuta see 0,8 mg/kg iga nelja nädala järel
Nahareaktsioonid, sh küünte kahjustus (vt lõik 4.4)	3. kuni 4. aste	• Peatada TALVEY manustamine, kuni kõrvaltoime on paranenud 1. astmeni või ravieelseni.
Muud mittehematoloogilised kõrvaltoimed[a] (vt lõik 4.8)	3. kuni 4. aste	• Peatada TALVEY manustamine, kuni kõrvaltoime on paranenud 1. astmeni või ravieelseni.

[a] Põhineb riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogial (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), versioon 4.03.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Puudub TALVEY asjakohane kasutus lastel hulgimüeloomi ravis.

Eakad
Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada (vt lõik 5.2). Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad või on saadaval piiratud hulgal.

Manustamisviis

TALVEY on mõeldud subkutaanseks manustamiseks.

Vajalik TALVEY kogus süstitakse kõhu nahaalusesse koesse (eelistatud süstekoht). Teise võimalusena võib TALVEY'd süstida teiste asukohtade (nt reied) nahaalusesse koesse. Kui vajatakse mitut süstet, tuleb TALVEY süsted teha teineteisest vähemalt 2 cm kaugusele.

TALVEY'd ei tohi süstida tätoveeringute või armide kohale või kohtadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõvastunud või katki.

Ravimpreparaadi manustamiseelse käitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

TALVEY'd saavatel patsientidel võib tekkida CRS, sh eluotlikud või surmaga lõppevad reaktsioonid (vt lõik 4.8). CRS-i kliiniliste nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda näiteks, kuid mitte ainult püreksia, hüpotensioon, külmavärinad, hüpoksia, peavalu, tahhükardia ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Potentsiaalselt eluohtlike CRS-i komplikatsioonide hulka võivad kuuluda südamefunktsiooni häired, ägeda respiratoorse distressi sündroom, neuroloogiline toksilisus, neeru- ja/või maksapuudulikkus ja dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIC).

CRS-i riski vähendamiseks tuleb ravi TALVEY'ga alustada annust sammhaaval tiitrides ja iga kord enne TALVEY annuse manustamist tiitrimisfaasi kestel tuleb manustada premedikatsiooniravimeid (kortikosteroidid, antihistamiinid ja antipüreetikumid). Patsiente tuleb pärast ravimi manustamist vastavalt jälgida. Patsientidele, kellel tekkis CRS pärast eelmist annust, tuleb enne TALVEY järgmise annuse manustamist manustada premedikatsiooniravimeid (vt lõik 4.2).

Kliinilistest uuringutest jäeti välja isikud, kellel oli esinenud 3. või suurema astme CRS koos mis tahes eelneva T-rakke ümbersuunava raviga. Ei saa välistada, et varasem raske CRS vastusena kimäärsete antigeeniretseptorite (CAR) T-raku ravile või teistele T-rakuga seonduvatele preparaatidele võib mõjutada TALVEY ohutust. Ravi võimalikku kasu tuleb hoolikalt kaaluda neuroloogiliste kõrvaltoimete riski suhtes ning TALVEY manustamisel neile patsientidele tuleb rakendada suurendatud ettevaatust.

Patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid arstiabi, kui neil tekivad CRS-i nähud või sümptomid. CRS-i esimese nähu korral peab viivitamatult hindama patsientide haiglaravi vajadust ja alustama toetavat ravi, totsilizumabi ja/või kortikosteroidide manustamist vastavalt seisundi raskusele. CRS-i ajal tuleb vältida müeloidsete kasvufaktorite, eeskätt granulotsüütide makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF) kasutamist. TALVEY manustamine tuleb peatada, kuni CRS on lahenenud (vt lõik 4.2).

Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS

Pärast ravi TALVEY'ga on esinenud tõsist või eluohtlikku neuroloogilist toksilisust, sh ICANS (vt lõik 4.8).

Pärast ravi TALVEY'ga on esinenud ICANS, sh surmaga lõppenud reaktsioonid. ICANS võib alata samaaegselt CRS-iga, pärast CRS-i lahenemist või ka CRS-i puudumisel. ICANS-i kliiniliste nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda näiteks, kuid mitte ainult, segasusseisund, teadvusetaseme alanemine, desorientatsioon, somnolentsus, letargia ja bradüfreenia.

Patsiente tuleb jälgida neuroloogilise toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes ja kohe ravida. Patsiente peab nõustama, et nad otsiksid arstiabi, kui neil tekivad neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i nähud või sümptomid. Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i esimese nähu korral tuleb patsiendi seisundit viivitamatult hinnata ja rakenda toetavat ravi vastavalt seisundi raskusele. Patsiente, kelle esineb 2. või suurema astme ICANS, tuleb juhendada, et nad jääksid tervishoiuasutuse lähedusse nähtude ja sümptomite suhtes jälgimiseks 48 tunniks pärast TALVEY järgmist annust.

ICANS-i ja teiste neuroloogiliste toksilisuste korral tuleb TALVEY manustamine peatada või katkestada sõltuvalt seisundi raskusest ja järgida ravisoovitusi, mis on esitatud tabelis 4 (vt lõik 4.2).

Puuduvad andmed talkuetamabi kasutamise kohta KNS-i haaratusega müeloomiga või teiste kliiniliselt oluliste KNS-i patoloogiatega patsientidel, sest nad välistati uuringust võimaliku ICANS-i riski tõttu.

ICANS-i võimaluse tõttu tuleb patsiente juhendada, et nad väldiksid autojuhtimist või masinatega töötamist tiitrimisfaasi ajal ja 48 tunni jooksul pärast tiitrimisfaasi lõpetamist ning mis tahes uute neuroloogiliste sümptomite tekkimisel, kuni sümptomid on lahenenud (vt lõik 4.7).

Neuroloogilise toksilisuse ravi
Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i esimese nähu korral tuleb kaaluda neuroloogilist hindamist. Välistada tuleb muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. TALVEY manustamine tuleb peatada kuni kõrvaltoimete lahenemiseni (vt tabel 4). Raske või eluohtliku neuroloogilise toksilisuse korral tuleb pakkuda intensiivravi ja toetavat ravi.

Suuõõne toksilisus

TALVEY ravi järel esineb väga sageli suuõõne kõrvaltoimeid, sh düsgeusia, suukuivus, düsfaagia ja stomatiit (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida suuõõne kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid arstiabi, kui neil tekivad suuõõne kõrvaltoimete nähud või sümptomid, ning nad peavad saama toetavat ravi. Toetav ravi võib hõlmata süljeeritust stimuleerivaid aineid, kortikosteroididega suuloputusvett või toitumisspetsialisti konsultatsiooni. TALVEY manustamine tuleb katkestada või kaaluda annustamissageduse vähendamist (vt lõik 4.2).

Aja jooksul võib ilmneda oluline kaalukaotus (vt lõik 4.8). Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida kehakaalu muutumist. Kliiniliselt olulise kehakaalu languse korral tuleb seisundit täiendavalt hinnata. TALVEY manustamine tuleb katkestada või kaaluda annustamissageduse vähendamist (vt lõik 4.2).

Tõsised infektsioonid

TALVEY'd saavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, sh eluohtlikud või surmaga lõppevad infektsioonid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes enne ravi ja ravi ajal TALVEY'ga ning vastavalt ravida. Vastavalt kohalikule ravijuhendile tuleb manustada profülaktilisi antimikroobseid ravimeid. TALVEY'd ei tohi manustada tõsise aktiivse infektsiooniga patsientidele. TALVEY manustamine tuleb edasi lükata vastavalt näidustusele (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid arstiabi, kui neil tekivad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid.

Hüpogammaglobulineemia

TALVEY'ga ravi saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemiast (vt lõik 4.8). TALVEY'ga ravi ajal tuleb jälgida immunoglobuliinide taset. Hüpogammaglobulineemiaga patsientide ravis kasutati intravenoosset või subkutaanset immunoglobuliinravi. Patsiente tuleb ravida vastavalt kohalikule ametlikule ravijuhendile, sh infektsioonikontroll, antibiootikumid või viirusevastane profülaktika ning immunoglobuliinide asendusravi manustamine.

Tsütopeeniad

TALVEY'd saanud patsientidel on täheldatud ravist tingitud 3. või 4. astme neutropeeniat, febriilset neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Enamik tsütopeeniaid ilmnes esimese 8 kuni 10 nädala jooksul. Enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal tuleb jälgida täisvere analüüse. Patsient peab saama toetavat ravi vastavalt kohalikule ametlikule ravijuhendile.
Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes. TALVEY manustamine tuleb vastavalt vajadusele edasi lükata (vt lõik 4.2).

Nahareaktsioonid

TALVEY võib põhjustada nahareaktsioone, sh nahalöövet, makulopapuloosset löövet, erüteemi, erütematoosset löövet, samuti küünekahjustusi (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb jälgida nahareaktsioonide, sh lööbe progressiooni suhtes, et varakult sekkuda ja neid kortikosteroididega ravida. 3. või suurema astme või halvenevate 1. või 2. astme löövete korral tuleb manustada ka suukaudseid kortikosteroide. Mittelööbeliste nahareaktsioonide korral võib kaaluda annuse muutmist (vt tabel 6). Nahareaktsioonide ja küünekahjustuste korral tuleb vastavalt raskusastmele TALVEY manustamine edasi lükata ning tuleb järgida ametlikku ravijuhendit (vt lõik 4.2).

Vaktsiinid

TALVEY saamise ajal võib immuunvastus vaktsiinidele olla vähenenud. Elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust TALVEY ravi ajal või selle järel ei ole uuritud. Vaktsineerimine elusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist, ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast ravi.
Ootamatu ekspositsiooni kohta raseduse ajal vt lõik 4.6.

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Enne TALVEY'ga ravi alustamist tuleb fertiilses eas naistel välistada rasedus. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast TALVEY viimase annuse manustamist (vt lõik 4.6).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Talkuetamab põhjustab tsütokiinide vabanemist (vt lõik 5.1), mis võib alla suruda tsütokroom P450 (CYP) ensüümide aktiivsust ja potentsiaalselt põhjustada CYP substraatide kontsentratsioonide suurenemist. Suurim risk ravimikoostoimete tekkeks on eeldavasti alates talkuetamabi tiitrimisfaasist kuni 9 päeva jooksul pärast esimest raviannust ning CRS-i ajal ja pärast seda (vt lõik 4.4). CYP substraatide (nt CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) puhul tuleb patsienti jälgida toksilisuse või ravimikontsentratsioonide suhtes selliste ravimpreparaatide korral, mille minimaalsed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Samaaegselt manustatavate CYP (nt CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substraadist ravimite annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Enne TALVEY'ga ravi alustamist tuleb fertiilses eas naistel välistada rasedus.

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast TALVEY viimase annuse manustamist.

Rasedus

Puuduvad andmed TALVEY kasutamise kohta rasedatel või andmed loomkatsete kohta, et hinnata TALVEY riski seoses rasedusega. Teadaolevalt läbib inimese IgG pärast raseduse esimest trimestrit platsentaarbarjääri. Seetõttu võib talkuetamab kanduda emalt üle areneva looteni. TALVEY toimed arenevale lootele on teadmata. TALVEY'd ei ole soovitatav kasutada rasedatel või fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui TALVEY'd on manustatud raseduse ajal, võib vastsündinul eeldada vähenenud immuunvastust vaktsiinidele. Seetõttu tuleb vastsündinute vaktsineerimine elusvaktsiinidega nagu BCG vaktsiin kuni 4 nädalaks edasi lükata.

Imetamine

Ei ole teada, kas talkuetamab eritub rinnapiima. Kuna TALVEY potentsiaal põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid rinnapiimaga toidetavale lapsele ei ole teada, ei tohi patsiendid TALVEY'ga ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist last rinnapiimaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed talkuetamabi toime kohta fertiilsusele. Talkuetamabi toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TALVEY mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

ICANS-i võimaluse tõttu on TALVEY'd saavatel patsientidel risk teadvusetaseme alanemiseks (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb juhendada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinatega töötamist alates tiitrimisfaasist kuni 48 tundi pärast tiitrimisfaasi lõpetamist (vt lõik 4.2) ning mis tahes uute neuroloogiliste sümptomite tekkimisel, kuni sümptomid on lahenenud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid CRS (77%), düsgeusia (72%), hüpogammaglobulineemia (67%), küünte kahjustus (56%), lihaste ja luustiku valu (48%), aneemia (47%), nahakahjustus (43%), väsimus (43%), kehakaalu vähenemine (40%), lööve (39%), suukuivus (36%), neutropeenia (35%), püreksia (33%), kseroos (32%), trombotsütopeenia (30%), ülemiste hingamisteede infektsioon (29%), lümfopeenia (27%), düsfaagia (24%), kõhulahtisus (25%), kihelus (23%), köha (23%), valu (22%), vähenenud söögiisu (22%) ja peavalu (20%).

Patsientidel teatatud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulusid CRS (13%), püreksia (5%), ICANS (3,8%), sepsis (3,8%), COVID-19 (3,2%), bakteriaalne infektsioon (2,4%), pneumoonia (2,4%), viirusinfektsioon (2,4%), neutropeenia (2,1%) ja valu (2,1%).

Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid ICANS (1,1%) ja kehakaalu langus (0,9%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

TALVEY ohutust hinnati 339-l retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsiendil, sh patsiendid, kes said uuringus MonumenTAL-1 TALVEY'd soovitatava annustamisskeemi alusel koos T-rakkusid ümbersuunava raviga või ilma. Ravi kestuse mediaan oli 7,4 (vahemik: 0,0 kuni 32,9) kuud.

Tabelis 7 on kokku võetud kõrvaltoimed, millest teatati TALVEY'd saanud patsientidel. TALVEY ohutusandmeid hinnati ka kõigi ravitud patsientide populatsioonis (N = 501), kusjuures täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Allpool on loetletud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed vastavalt esinemissageduse kategooriale. Esinemissageduste kategooriad on määretletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7. Kõrvaltoimed hulgimüeloomiga patsientidel, kes said ravi TALVEY'ga uuringus MonumenTAL-1 (N = 339)

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	**Esinemissageduse kategooria**	**Kõik astmed (%)**	**3. või 4. aste (%)**
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalne infektsioon*	Väga sage	40 (12%)	11 (3,2%)
Seeninfektsioon*	Väga sage	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Väga sage	63 (19%)	10 (2,9%)
Ülemiste hingamisteede infektsioon*	Väga sage	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsis*#	Sage	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumoonia*	Sage	23 (7%)	11 (3,2%)
Viirusinfektsioon*	Sage	23 (7%)	6 (1,8%)
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Neutropeenia*	Väga sage	119 (35%)	103 (30%)
Aneemia*	Väga sage	158 (47%)	99 (29%)
Trombotsütopeenia	Väga sage	101 (30%)	71 (21%)
Lümfopeenia	Väga sage	91 (27%)	83 (25%)
Leukopeenia	Väga sage	62 (18%)	38 (11%)
Hemorraagia[1]	Sage	27 (8%)	5 (1,5%)
Febriilne neutropeenia	Sage	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Immuunsüsteemi häired			
Tsütokiinide vabanemise sündroom	Väga sage	260 (77%)	5 (1,5%)

Hüpogammaglobulineemia[2]	Väga sage	227 (67%)	0
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Vähenenud söögiisu	Väga sage	76 (22%)	4 (1,2%)
Hüpokaleemia	Väga sage	55 (16%)	12 (3,5%)
Hüpofosfateemia[*]	Väga sage	49 (15%)	21 (6%)
Hüpomagneseemia	Väga sage	35 (11%)	0
Närvisüsteemi häired			
Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom[*]	Sage	26 (10%)	6 (2,3%)
Entsefalopaatia[3]	Väga sage	36 (11%)	0
Peavalu[*]	Väga sage	69 (20%)	2 (0,6%)
Motoorse funktsiooni häire[4]	Väga sage	38 (11%)	2 (0,6%)
Pearinglus[*]	Väga sage	42 (12%)	8 (2,4%)
Sensoorne neuropaatia[5]	Väga sage	34 (10%)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Köha[*]	Väga sage	78 (23%)	0
Düspnoe[6#]	Väga sage	39 (12%)	5 (1,5%)
Suuõõne valu[*]	Väga sage	42 (12%)	0
Seedetrakti häired			
Düsgeusia[‡7]	Väga sage	245 (72%)	0
Suukuivus[‡]	Väga sage	122 (36%)	0
Düsfaagia	Väga sage	82 (24%)	3 (0,9%)
Kõhulahtisus	Väga sage	84 (25%)	4 (1,2%)
Stomatiit[8]	Väga sage	67 (20%)	4 (1,2%)
Iiveldus	Väga sage	64 (19%)	0
Kõhukinnisus	Väga sage	61 (18%)	0
Kõhuvalu[*]	Väga sage	35 (10%)	1 (0,3%)
Oksendamine	Väga sage	34 (10%)	2 (0,6%)
Naha ja nahaaluskoe häired			
Lööve[*]	Väga sage	132 (39%)	12 (3,5%)
Nahakahjustus[*]	Väga sage	145 (43%)	0
Kseroos[9]	Väga sage	109 (32%)	0
Kihelus	Väga sage	79 (23%)	1 (0,3%)
Küünte kahjustus[*]	Väga sage	191 (56%)	0
Alopeetsia	Sage	30 (9%)	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Lihaste ja luustiku valu[*]	Väga sage	164 (48%)	12 (3,5%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus[*]	Väga sage	147 (43%)	12 (3,5%)
Kehakaalu vähenemine	Väga sage	134 (40%)	11 (3,2%)
Püreksia[*]	Väga sage	113 (33%)	6 (1,8%)
Valu[*]	Väga sage	76 (22%)	7 (2,1%)
Turse[10]	Väga sage	59 (17%)	0
Süstekoha reaktsioon[11]	Väga sage	45 (13%)	0
Külmavärinad	Väga sage	39 (12%)	1 (0,3%)
Uuringud			
Fibrinogeenisisalduse vähenemine	Väga sage	52 (15%)	12 (3,5%)
aPTT pikenemine	Väga sage	49 (15%)	0
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine[12]	Väga sage	48 (14%)	12 (3,5%)
INR-i suurenemine	Väga sage	47 (14%)	1 (0,3%)
Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	36 (11%)	16 (4,7%)

Kõrvaltoimed on kodeeritud MedDRA versiooni 24.0 järgi.

‡ Vastavalt CTCAE v4.03 on düsgeusia maksimaalne toksilisuse aste 2. aste ja suukuivuse maksimaalne toksilisuse aste on 3. aste.

* Rühmatermin

\# Sisaldab surmaga lõppenud juhtu(sid)

1 Hemorraagia hõlmab: konjunktiivi hemorraagia, ninaverejooks, hematoom, hematuuria, seedetrakti alumise osa veritsus, periorbitaalne hemorraagia, petehhiad, rektaalne hemorraagia, subduraalne hematoom ja vaginaalne hemorraagia.

2 Hüpogammaglobulineemia hõlmab: hüpogammaglobulineemia ja/või isikud, kelle laboratoorne IgG tase pärast ravi talkuetamabiga on alla 500 mg/dl.

3 Entsefalopaatia hõlmab: agiteeritus, amneesia, afaasia, bradüfreenia, segasusseisund, deliirium, desorientatsioon, entsefalopaatia, hallutsinatsioon, letargia, mälu halvenemine, rahutus, unehäired ja somnolentsus.

4 Motoorse funktsiooni häire hõlmab: düsgraafia, düsfoonia, kõndimishäired, lihasspasmid, lihaste nõrkus ja treemor.

5 Sensoorne neuropaatia hõlmab: düsesteesia, hüpoesteesia, suu hüpoesteesia, neuralgia, perifeerne sensoorne neuropaatia, ishias ja vestibulaarne neuroniit.

6 Düspnoe hõlmab: äge hingamispuudulikkus, düspnoe, pingutusdüspnoe, respiratoorne puudulikkus ja tahhüpnoe.

7 Düsgeusia hõlmab: ageusia, düsgeusia, hüpogeusia ja maitsetundlikkuse häire.

8 Stomatiit hõlmab: keiliit, glossiit, glossodüünia, suu haavandid, ebamugavustunne suus, suu limaskesta erüteem, suuõõne valu, stomatiit, keele turse, keele ebamugavustunne, keele erüteem, keele turse ja keele haavand.

9 Kseroos hõlmab: kuivad silmad, kuiv nahk ja kseroos.

10 Turse hõlmab: vedelikupeetus, igemete turse, hüpervoleemia, liigeste turse, huule turse, turse, perifeersed tursed, periorbitaalne turse, perifeerne paistetus ja paistetus.

11 Süstekoha reaktsioon hõlmab: ebamugavustunne süstekohal, süstekoha erüteem, süstekoha hemorraagia, süstekoha põletik, süstekoha ärritus, süstekoha naast, süstekoha kihelus, süstekoha lööve ja süstekoha reaktsioon.

12 Transaminaaside aktiivsuse suurenemine hõlmab: alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Uuringus MonumenTAL-1 (N = 339) esines CRS 77%-l patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. astme juhud, 3. astme juhte esines 1,5%-l patsientidest. Kolmekümne ühel protsendil (31%) patsientidest esines enam kui üks CRS-i juht. Enamik juhtudest ilmnes tiitrimisfaasis pärast 0,01 mg/kg annust (29%), 0,06 mg/kg annust (44%), 0,3 mg/kg annust (patsientidel, kes said annuseid igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel); 33%) või algset raviannust (0,4 mg/kg [30%] või 0,8 mg/kg [12%]). Vähem kui 4% CRS-i juhtudest esines alates 5. nädalast; need kõik olid 1. astme juhud. Aja mediaan CRS-i alguseni oli 27 tundi viimasest annusest, 91% juhtudest ilmnes 48 tunni jooksul pärast viimast annust ja kestuse mediaan oli 17 tundi. Totsilizumabi, kortikosteroide ja totsilizumabi kombinatsioonis kortikosteroididega kasutati CRS-i raviks vastavalt 39%-l, 5%-l ja 3,5%-l CRS-i juhtudest. CRS-i kliinilised nähud ja sümptomid võivad olla näiteks, kuid mitte ainult püreksia (76%), hüpotensioon (15%), külmavärinad (12%), hüpoksia (7%), peavalu (4,7%), tahhükardia (5%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (aspartaadi aminotransferaas [1,5%] ja alaniini aminotransferaas [0,9%]).

Neuroloogiline toksilisus

Uuringus MonumenTAL-1 (N = 339) teatati neuroloogilise toksilisuse juhtudest 29%-l TALVEY'd saavatest patsientidest. Neuroloogilise toksilisuse juhud oli 1. (17%), 2. (11%), 3. (2,3%) või 4. (0,3%) raskusastmega. Kõige sagedamini teatatud neuroloogiline toksilisus oli peavalu (9%).

ICANS-i andmeid koguti üksnes II faasi kohta uuringus MonumenTAL-1. 265-st II faasi patsiendist tekkis ICANS 9,8%-l (n = 26) patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. või 2. astme juhud, 3. ja 4. astme juhtusid esines 2,3%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud ICANS-i kliinilised ilmingud olid segasusseisund (3,8%), desorientatsioon (1,9%), somnolentsus (1,9%) ja teadvusetaseme alanemine (1,9%). Kuuekümne kaheksal protsendil (68%) esines samaaegselt CRS (samal ajal või 7 päeva jooksul pärast CRS-i lahenemist). Kolmel protsendil (3%) patsientidest esines üle ühe ICANS-i juhu. Lisaks teatati uuringus MonumenTAL-1 ühest surmaga lõppenud ICANS-i juhust. Enamikul patsientidest tekkis ICANS tiitrimisfaasis pärast 0,01 mg/kg annust, 0,06 mg/kg annust või algset raviannust (0,4 mg/kg ja 0,8 mg/kg) (igaüks 3%). Aja mediaan ICANS-i alguseni oli 28 tundi pärast viimast annust, 68% juhtudest algas 48 tunni jooksul pärast viimast annust, 32% juhtudest esines pärast 48 tunni möödumist ja ICANS-i kestuse mediaan oli 9 tundi.

Suuõõne toksilisus
Uuringus MonumenTAL-1 (N = 339) esines 1. või 2. astme juhtusid 78%-l patsientidest, 3. astme juhtusid esines 2%-l patsientidest. Teatati suuõõne toksilisuse juhtudest, sh düsgeusia, suukuivus, düsfaagia ja stomatiit.

Tõsised infektsioonid
Uuringus MonumenTAL-1 (N = 339) esines 3. astme või 4. astme infektsioone 19%-l patsientidest; surmaga lõppenud infektsioone esines 1,5%-l patsientidest – COVID 19 pneumoonia, seensepsis, infektsioon ja septiline šokk. Kõige sagedamini teatatud (≥ 2%) 3. või 4. astme infektsioon oli pneumoonia. Febriilset neutropeeniat täheldati 1%-l patsientidest, 1,2%-l oli tõsine febriilne neutropeenia. Neutropeenia jälgimise ja ravi juhend vt lõik 4.4.

Hüpogammaglobulineemia
Hüpogammaglobulineemiale vastavatest algtasemejärgsetest IgG-väärtustest alla 500 mg/dl on teatatud 64%-l patsientidest, kes said ravi talkuetamabiga 0,4 mg/kg nädalas annustamisskeemi järgi, 66%-l patsientidest, kes said ravi 0,8 mg/kg igal teisel nädalal annustamisskeemi järgi, ja 71%-l patsientidest, kes olid varem saanud T-rakkusid ümbersuunavat ravi (vt lõik 4.4).

Nahareaktsioonid
Uuringus MonumenTAL-1 (N = 339) olid enamik lööbe juhtudest 1. või 2. raskusastmega, 3. astme juhtusid esines 3,5%-l patsientidest. Aja mediaan alates esimesest raviannusest kuni lööbe avaldumiseni oli 22 päeva. Enamik mittelööbelistest nahatoksilisuse juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega, 3. astme kihelust esines 0,3%-l patsientidest. Küünte kahjustust esines 56%-l patsientidest ja see oli 1. või 2. raskusastmega. Ravijuhend vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Talkuetamabi maksimaalset talutavat annust ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 1,2 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel ja 1,6 mg/kg üks kord kuus.

Ravi

Üleannustamise korral peab patsienti jälgima mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustama kohe vastavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX29

Toimemehhanism

Talkuetamab on immunoglobuliin G4 proliini, alaniini, alaniini (IgG4-PAA) bispetsiifiline antikeha, mis on suunatud GPRC5D ja CD3 retseptorite vastu T-rakkudel.

Talkuetamab võimendab T-rakkude poolt vahendatud tsütotoksilisust, ühendades omavahel CD3 ekspresseerivad T-rakud ja GPRC5D-d ekspresseerivad rakud. See põhjustab T-rakkude aktiveerumist ja indutseerib järgnevalt GPRC5D-d ekspresseerivate rakkude lüüsi, mida vahendavad eritunud perforiin ja mitmesugused gransüümid, mis on ladustatud tsütotoksiliste T-rakkude sekretoorsetesse vesiikulitesse. Põhinedes GPRC5D ekspressioonil plasmarakkudel, mis on minimaalne või puudub B-rakkudel ja B-rakkude eelkäijatel, on talkuetamab suunatud eelkõige hulgimüeloomi rakkude vastu.

Farmakodünaamilised toimed

Esimese talkuetamabi ravikuu jooksul täheldati T-rakkude aktiveerumist ja ümberjaotumist ning seerumi tsütokiinide indutseerimist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

TALVEY monoteraapia efektiivsust hinnati retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel üheharulises avatud mitmekeskuselises uuringus MonumenTAL-1. Uuring hõlmas patsiente, kes olid saanud eelnevalt vähemalt kolme ravi, sh proteasoomi inhibiitor, immunomodulaator ja CD38-vastane monoklonaalne antikeha. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid viimase 3 kuu jooksul saanud T-rakkusid ümbersuunavat ravi, kellel oli varem esinenud vähemalt 3. astme CRS seoses mis tahes T-rakkusid ümbersuunava raviga, viimase 6 kuu jooksul allogeense tüviraku transplantaadi saanud patsiendid, 3 kuu jooksul autoloogse tüviraku transplantaadi saanud patsiendid, viimase 6 kuu jooksul insulti või krambihoogu kogenud patsiendid, KNS-i haaratusega või ajukelme haaratuse kliiniliste sümptomitega hulgimüeloomiga patsiendid, plasmarakulise leukeemiaga, POEMS sündroomiga, esmase kerge ahela amüloidoosiga, aktiivse või dokumenteeritud autoimmuunhaiguse anamneesiga (välja arvatud vitiliigo), lahenenud lapseea atoopilise dermatiidiga ja varasema Graves'i tõvega (mis oli kliiniliste sümptomite ja laboriuuringute alusel eutüreoidne) patsiendid.
Patsientidele manustati subkutaanselt TALVEY annus 0,4 mg/kg üks kord nädalas pärast kahte annuse suurendamist (0,01 ja 0,06 mg/kg) esimesel ravinädalal või TALVEY annus 0,8 mg/kg subkutaanselt igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel) pärast kolme annuse suurendamist (0,01; 0,06 ja 0,3 mg/kg) kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Tiitrimisfaasis hospitaliseeriti patsiendid jälgimiseks vähemalt 48 tunniks pärast iga TALVEY annust.

Kokku 143 patsiendi, keda raviti TALVEY annusega 0,4 mg/kg nädalas, kes ei olnud varem saanud T-rakkusid ümbersuunavat ravi, vanuse mediaan oli 67 (vahemik: 46 kuni 86) aastat, 55% olid mehed, 90% valgest rassist ja 8% mustanahalised või afroameeriklased. Patsiendid olid saanud mediaanselt 5 (vahemik: 2 kuni 13) varasemat ravi ning 78% patsientidest olid saanud varem autoloogset tüvirakkude transplantatsiooni (*autologous stem cell transplantation*, ASCT). Üheksakümmend neli protsenti (94%) patsientidest olid oma viimase ravi suhtes refraktaarsed ning 74% olid refraktaarsed PI, immunomodulaatori ja CD38-vastaste antikehade suhtes. Kokku 132 patsiendist, kelle kohta olid olemas ravieelsed tsütogeneetilised andmed, esines tsütogeneetilisi kõrgriskitegureid (t(4:14), t(14:16), ja/või del(17p) olemasolu) 31%-l. Kahekümne kolmel protsendil (23%) patsientidest oli ekstramedullaarne plasmatsütoom.

Kokku 145 patsiendi, keda raviti TALVEY annusega 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel), kes ei olnud varem saanud T-rakkusid ümbersuunavat ravi, vanuse mediaan oli 67 (vahemik: 38 kuni 84) aastat, 57% olid mehed, 86% valgest rassist ja 6% mustanahalised või afroameeriklased. Patsiendid olid saanud mediaanselt 5 (vahemik: 2 kuni 17) varasemat ravi ning 79% patsientidest olid saanud varem autoloogset tüvirakkude transplantatsiooni (ASCT). Üheksakümmend neli protsenti (94%) patsientidest olid oma viimase ravi suhtes refraktaarsed ning 69% olid refraktaarsed proteasoomi inhibiitori, immunomodulaatori ja CD38-vastaste antikehade suhtes. Kokku 128 patsiendist, kelle kohta olid olemas ravieelsed tsütogeneetilised andmed, esines tsütogeneetilisi kõrgriskitegureid (t(4:14), t(14:16), ja/või del(17p) olemasolu) 29%-l. Kahekümne kuuel protsendil (26%) patsientidest oli ekstramedullaarne plasmatsütoom.

Efektiivsuse andmed põhinevad üldisel ravivastuse määral, mis on määratletud sõltumatu hindamiskomitee hinnangul IMWG kriteeriumite alusel. Jälgimisperioodi kestuse mediaan TALVEY

annust 0,4 mg/kg nädalas saavate patsientide seas oli 18,8 kuud; hinnanguliselt 51,5% ravile allunutest säilitas ravivastuse vähemalt 9 kuud.

Tabel 8. Efektiivsustulemused uuringus MMY1001 (MonumenTAL-1) patsientidel, kes said TALVEY'd annuses 0,4 mg/kg nädalas

	0,4 mg/kg weekly[a] (N = 143)
Üldine ravivastuse määr (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Range täielik ravivastus (sCR)	23,8%
Täielik ravivastus (CR)	9,8%
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	25,9%
Osaline ravivastus (PR)	14,7%
Ravivastuse kestus (DOR)	
Ravile allunute arv	106
DOR-i mediaan (95% CI) (kuud)	9,5 (6,7; 13,3)
Aeg esmase ravivastuseni	
Ravile allunute arv	106
Mediaan (vahemik) (kuud)	1,2 (0,2; 10,9)
MRD-negatiivsuse määr[a]	
MRD-negatiivsuse määr kõigi ravi saanud patsientide seas, n (%)	44 (30,8%)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
MRD-negatiivsuse määr[b] CR-i või sCR-i saavutanud patsientide seas	
CR-iga või parema tulemusega patsientide arv	N = 48
MRD negatiivsuse määr, n (%)	26 (54,2%)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI = usaldusintervall; MRD = minimaalne jääkhaigus;

[a] MRD-negatiivsuse määr tähistab patsientide osakaalu, kes saavutasid MRD-negatiivse staatuse (10^{-5}) mis tahes ajahetkel pärast algset annust ja enne haiguse progressiooni (PD) või järgnevat müeloomivastast ravi.

[b] Arvesse on võetud vaid need MRD hindamised (10^{-5} testimislävend), mis toimusid 3 kuu jooksul pärast CR/sCR saavutamist kuni surma / progressiooni / järgneva ravini (erandina).

Jälgimisperioodi kestuse mediaan TALVEY annust 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel saavate patsientide seas oli 12,7 kuud; hinnanguliselt 76,3% ravile allunutest säilitas ravivastuse vähemalt 9 kuud.

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused uuringus MMY1001 (MonumenTAL-1) patsientidel, kes said TALVEY'd annuses 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel)

	0,8 mg/kg igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel)[a] (N = 145)
Üldine ravivastuse määr (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Range täielik ravivastus (sCR)	29,7%
Täielik ravivastus (CR)	9,0%
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	22,1%
Osaline ravivastus (PR)	11,0%
Ravivastuse kestus (DOR)	
Ravile allunute arv	104
DOR-i mediaan (95% CI) (kuud)	NE (13,0; NE)
Aeg esmase ravivastuseni	
Ravile allunute arv	104
Mediaan (vahemik) (kuud)	1,3 (0,2; 9,2)
MRD-negatiivsuse määr[a]	
MRD-negatiivsuse määr kõigi ravi saanud patsientide seas, n (%)	43 (29,7%)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
MRD-negatiivsuse määr[b] CR-i või sCR-i saavutanud patsientide seas	

CR-iga või parema tulemusega patsientide arv	N = 56
MRD negatiivsuse määr, n (%)	24 (42,9%)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI = usaldusintervall; MRD = minimaalne jääkhaigus; NE = ei ole hinnatav

[a] MRD-negatiivsuse määr tähistab patsientide osakaalu, kes saavutasid MRD-negatiivse staatuse (10^{-5}) mis tahes ajahetkel pärast algset annust ja enne haiguse progressiooni (PD) või järgnevat müeloomivastast ravi.

[b] Arvesse on võetud vaid need MRD hindamised (10^{-5} testimislävend), mis toimusid 3 kuu jooksul pärast CR/sCR saavutamist kuni surma / progressiooni / järgneva ravini (erandina).

ORR-i tulemused olid eelnevalt määratletud alamrühmade, sh eelnevate raviridade arvu, ravieelse refraktaarsuse ja ravieelse tsütogeneetilise riski lõikes kooskõlas.

Immunogeensus

Uuringus MonumenTAL-1 hinnati 328 patsienti, kes said subkutaanse talkuetamabi monoteraapiat annuses 0,4 mg/kg nädalas või 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel), koos eelneva T-rakke ümbersuunava raviga või ilma, talkuetamabi antikehade suhtes. Pärast ravi annuses 0,4 mg/kg nädalas või 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel) tekkisid talkuetamabivastased antikehad 106 patsiendil 328-st (32,3%).
Et talkuetamabivastaste antikehade (ADA) suhtes positiivsete isikute arv on piiratud ja neutraliseerivate antikehade kohta puuduvad andmed, ei ole võimalik teha kindlaid järeldusi neutraliseerivate ADA-de toime kohta kliinilistele näitajatele.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama TALVEY'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgimüeloomi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba.
See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.
Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Annus 0,4 mg/kg üks kord nädalas

Talkuetamabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist annusevahemikus 0,005 kuni 0,8 mg/kg üks kord nädalas (0,0125 kuni 2 korda suurem kui soovitatav annus 0,4 mg/kg üks kord nädalas) annusega ligikaudu proportsionaalne. Keskmine kumulatsioonisuhe talkuetamabi 1. ja 7. nädala 0,4 mg/kg annuse vahel oli C_{max} ja AUC_{tau} puhul vastavalt 3,9- ja 4,5-kordne.

Talkuetamabi farmakokineetilised parameetrid pärast 1. ja 7. soovitatavat iganädalast annust 0,4 mg/kg on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Talkuetamabi farmakokineetilised parameetrid pärast esimest ja seitsmendat soovitatavat iganädalast annust (0,4 mg/kg) retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel uuringus MonumenTAL-1

Farmakokineetilised parameetrid	**1. annus 0,4 mg/kg**	**7. annus 0,4 mg/kg**
T_{max} (päevad)	2,93 (0,98…7,75) (n = 21)	2,01 (0,94…5,97) (n = 13)
C_{max} (ng/ml)	1568 ± 1185 (n = 21)	3799 ± 2411 (n = 13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2548 ± 1308 (n = 13)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = aeg C_{max}-i saavutamiseni; C_{max} = maksimaalne täheldatud talkuetamabi kontsentratsioon seerumis; C_{trough} = täheldatud talkuetamabi kontsentratsioon seerumis enne järgmise annuse manustamist; AUC_{tau} = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala üks kord nädalas annustamisintervalli kestel. Andmed on esitatud keskmisena ± standardhälve, välja arvatud T_{max}, mis on esitatud mediaanina (minimaalne-maksimaalne).

Annus 0,8 mg/kg igal teisel nädalal

Talkuetamabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist annusevahemikus 0,8 mg/kg kuni 1,2 mg/kg iga kahe nädala järel (1,0 kuni 1,5 korda suurem kui soovitatav annus 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel). Keskmine kumulatsioonisuhe talkuetamabi 1. ja 5. iga kahe nädala järel manustatava annuse 0,8 mg/kg vahel oli C_{max} ja AUC_{tau} puhul vastavalt 2,3- ja 2,2-kordne.

Talkuetamabi farmakokineetilised parameetrid pärast 1. ja 5. iga kahe nädala järel manustatavat säilitusannust 0,8 mg/kg on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Talkuetamabi farmakokineetilised parameetrid pärast esimest ja viiendat soovitatavat igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel) manustatavat annust (0,8 mg/kg) retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel uuringus MonumenTAL-1

Farmakokineetilised parameetrid	**1. annus 0,8 mg/kg**	**5. annus 0,8 mg/kg**
T_{max} (päevad)	2,83 (1,68…13,98) (n = 33)	2,85 (0,96…7,82) (n = 19)
C_{max} (ng/ml)	2507 ± 1568 (n = 33)	4161 ± 2021 (n = 19)
C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1831 ± 841 (n = 17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = aeg C_{max}-i saavutamiseni; C_{max} = maksimaalne täheldatud talkuetamabi kontsentratsioon seerumis; C_{trough} = täheldatud talkuetamabi kontsentratsioon seerumis enne järgmise annuse manustamist; AUC_{tau} = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala iga kahe nädala järel annustamise intervalli kestel. Andmed on esitatud keskmisena ± standardhälve, välja arvatud T_{max}, mis on esitatud mediaanina (minimaalne-maksimaalne).

Imendumine

Populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel oli talkuetamabi tüüpiline biosaadavuse väärtus subkutaanse manustamise korral 62% võrreldes intravenoosse annustamisega.

Annustamisskeemiga 0,4 mg/kg nädalas oli talkuetamabi T_{max}-i mediaan (vahemik) pärast 1. ja 7. raviannust vastavalt 3 (1 kuni 8) päeva ja 2 (1 kuni 6) päeva.

Annustamisskeemiga 0,8 mg/kg igal teisel nädalal (iga 2 nädala järel) oli talkuetamabi T_{max}-i mediaan (vahemik) pärast 1. ja 5. raviannust vastavalt 3 (2 kuni 14) päeva ja 3 (1 kuni 8) päeva.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel oli tüüpiline jaotusruumala väärtus tsentraalses ruumis 4,3 l (22% CV [variatsioonikordaja]) ja perifeerses ruumis 5,8 l (83% CV).

Eritumine

Talkuetamabil oli nii lineaarne ajast sõltumatu kui ka ajast sõltuv kliirens. Populatsiooni farmakokineetika mudeli ja *s.c.* annuseid saanud osalejate (N = 392) *post hoc* parameetrite põhjal on kogukliirensi mediaan ravi alguses 1,64 l/ööpäevas ja tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 0,80 l/ööpäevas. Ajast sõltuv kliirens moodustas 48,8% kogukliirensist ravi alguses ja seejärel vähenes eksponentsiaalselt < 5%-ni 16. nädala paiku. 16. nädalal saavutab kontsentratsiooni-aja profiil 90% tasakaalukontsentratsioonist nii annustamisskeemiga 0,4 mg/kg nädalas kui ka annustamisskeemiga 0,8 mg igal teisel nädalal. Terminaalse faasi poolväärtusaja mediaan oli ravi alustamisel 7,56 päeva ja tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 12,2 päeva.

Patsientide erirühmad

Farmakokineetika analüüsis olevad patsiendid on 86% ulatuses valgest rassist (n = 424), 9% mustanahalised (n = 43), 2,2% aasia päritolu (n = 11) ja 2,8% muud päritolu (n = 14). Populatsiooni FK analüüsi põhjal ei mõjutanud rass ega etniline kuuluvus, sugu ega kehakaal (vahemikus 40 kuni 143 kg) talkuetamabi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Lapsed

TALVEY farmakokineetikat 17-aastastel ja noorematel lastel ei ole uuritud.

Eakad

Farmakokineetika analüüsi tulemused näitavad, et vanus (33 kuni 86 aastat) ei mõjutanud talkuetamabi farmakokineetikat. ≥ 85-aastaste patsientide kohta on olemas vaid piiratud andmed (vt tabel 12).

Tabel 12. Eakate osakaal talkuetamabi farmakokineetika (FK) uuringutes

	Vanus 65…74 (Vanemate isikute arv / koguarv)	**Vanus 75…84 (Vanemate isikute arv / koguarv)**	**Vanus 85+ (Vanemate isikute arv / koguarv)**
FK uuringud	181/492	73/492	1/492

Neerukahjustus

Talkuetamabiga ei ole tehtud ametlikke uuringuid neerukahjustusega patsientidel.
Populatsiooni farmakokineetika analüüside tulemused näitavad, et kerge (60 ml/min ≤ absoluutne glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) < 90 ml/min) või mõõdukas (30 ml/min ≤ absoluutne GFR < 60 ml/min) neerukahjustus ei mõjutanud oluliselt talkuetamabi farmakokineetikat. Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Talkuetamabiga ei ole tehtud ametlikke uuringuid maksakahjustusega patsientidel.
Kasutades NCI klassifikatsiooni, näitavad populatsiooni farmakokineetika analüüside tulemused, et kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > 1 kuni 1,5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) ja mis tahes aspartaadi aminotransferaas (ASAT) või üldbilirubiin ≤ ULN ja ASAT > ULN) ei mõjutanud oluliselt talkuetamabi farmakokineetikat. Mõõduka maksakahjustusega osalejate kohta on olemas piiratud andmed (n = 2), kuid raske maksakahjustusega osalejate kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimmolekul oli hästi talutav üldise toksilisuse uuringutes makaakidel, kuid nende tervetel ahvidel läbi viidud uuringute tulemuste ülekantavus hulgimüeloomiga patsientidele on piiratud.

Kartsinogenees ja mutagenees

Talkuetamabi kartsinogeense ja genotoksilise potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

Reproduktsioonitoksilisus ja fertiilsus

Talkuetamabiga ei ole tehtud loomkatseid, et hinnata selle mõju reproduktsioonile ja loote arengule. Talkuetamabi mõju fertiilsusele ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaatdihüdraat (E385)
Jää-äädikhape (E260)
Polüsorbaat 20 (E432)
Naatriumatsetaattrihüdraat (E262)
Sahharoos (E473)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Ettevalmistatud süstal

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja seejärel 24 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Hävitada, kui säilitamisaeg on ületanud 24 tundi külmkapis või 24 tundi keskkonnatemperatuuril.

Ettevalmistatud süstalt tuleb hoida valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

TALVEY 2 mg/ml süstelahus
1,5 ml süstelahust 1. tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist punnkork ja helerohelise eemaldatava kattega alumiiniumümbris, mis sisaldab 3 mg talkuetamabi.

Pakendi suurus: 1 viaal.

TALVEY 40 mg/ml süstelahus
1 ml süstelahust 1. tüüpi klaasviaalis, millel on elastomeerist punnkork ja violetse eemaldatava kattega alumiiniumümbris, mis sisaldab 40 mg talkuetamabi.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

TALVEY viaalides on kasutusvalmis süstelahus, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada.

Erineva kontsentratsiooniga TALVEY viaale ei tohi raviannuse saavutamiseks kombineerida.

TALVEY ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptika reegleid.

TALVEY ettevalmistamine

- TALVEY ettevalmistamiseks vt järgmisi näidistabeleid
  - Kasutage tabelit 13, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,01 mg/kg, kasutades TALVEY 2 mg/ml viaale.

Tabel 13. Annus 0,01 mg/kg: süstemaht, kasutades TALVEY 2 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,5 ml)
Annus 0,01 mg/kg	35 kuni 39	0,38	0,19	1
	40 kuni 45	0,42	0,21	1
	46 kuni 55	0,5	0,25	1
	56 kuni 65	0,6	0,3	1
	66 kuni 75	0,7	0,35	1
	76 kuni 85	0,8	0,4	1
	86 kuni 95	0,9	0,45	1
	96 kuni 105	1,0	0,5	1
	106 kuni 115	1,1	0,55	1
	116 kuni 125	1,2	0,6	1
	126 kuni 135	1,3	0,65	1
	136 kuni 145	1,4	0,7	1
	146 kuni 155	1,5	0,75	1
	156 kuni 160	1,6	0,8	1

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

  - Kasutage tabelit 14, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,06 mg/kg, kasutades TALVEY 2 mg/ml viaale.

Tabel 14. Annus 0,06 mg/kg: süstemaht, kasutades TALVEY 2 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,5 ml)
Annus 0,06 mg/kg	35 kuni 39	2,2	1,1	1
	40 kuni 45	2,6	1,3	1
	46 kuni 55	3	1,5	1
	56 kuni 65	3,6	1,8	2
	66 kuni 75	4,2	2,1	2
	76 kuni 85	4,8	2,4	2
	86 kuni 95	5,4	2,7	2
	96 kuni 105	6	3	2
	106 kuni 115	6,6	3,3	3
	116 kuni 125	7,2	3,6	3
	126 kuni 135	7,8	3,9	3
	136 kuni 145	8,4	4,2	3
	146 kuni 155	9	4,5	3
	156 kuni 160	9,6	4,8	4

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

- Kasutage tabelit 15, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,4 mg/kg, kasutades TALVEY 40 mg/ml viaale.

Tabel 15. Annus 0,4 mg/kg: süstemaht, kasutades TALVEY 40 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,0 ml)
Annus 0,4 mg/kg	35 kuni 39	14,8	0,37	1
	40 kuni 45	16	0,4	1
	46 kuni 55	20	0,5	1
	56 kuni 65	24	0,6	1
	66 kuni 75	28	0,7	1
	76 kuni 85	32	0,8	1
	86 kuni 95	36	0,9	1
	96 kuni 105	40	1	1
	106 kuni 115	44	1,1	2
	116 kuni 125	48	1,2	2
	126 kuni 135	52	1,3	2
	136 kuni 145	56	1,4	2
	146 kuni 155	60	1,5	2
	156 kuni 160	64	1,6	2

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

- Kasutage tabelit 16, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,8 mg/kg, kasutades TALVEY 40 mg/ml viaale.

Tabel 16. Annus 0,8 mg/kg: süstemaht, kasutades TALVEY 40 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,0 ml)
Annus 0,8 mg/kg	35 kuni 39	29,6	0,74	1
	40 kuni 45	34	0,85	1
	46 kuni 55	40	1	1
	56 kuni 65	48	1,2	2
	66 kuni 75	56	1,4	2
	76 kuni 85	64	1,6	2
	86 kuni 95	72	1,8	2
	96 kuni 105	80	2	2
	106 kuni 115	88	2,2	3
	116 kuni 125	96	2,4	3
	126 kuni 135	104	2,6	3
	136 kuni 145	112	2,8	3
	146 kuni 155	120	3	3
	156 kuni 160	128	3,2	4

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

- Kontrollige, et TALVEY süstelahus on värvitu kuni helekollane. Ärge kasutage, kui lahuse värv on muutunud, see on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Võtke sobiva tugevusega TALVEY viaal külmkapist (2 °C kuni 8 °C) välja ja jätke see toatemperatuurile (15 °C kuni 30 °C) soojenema vähemalt 15 minutiks. Ärge soojendage TALVEY viaali mingil muul viisil.
- Pärast temperatuuride ühtlustumist keerutage viaali ettevaatlikult ligikaudu 10 sekundi jooksul, et selle sisu seguneks. Ärge loksutage.
- Tõmmake vajalik kogus TALVEY'd viaali(de)st sobiva suurusega süstlasse, kasutades ülekandenõela.
  - Ühegi süste maht ei tohi ületada 2,0 ml. Mahult 2,0 ml ületavad annused tuleb jagada võrdselt mitmesse süstlasse.
- TALVEY sobib kokku roostevabast terasest süstlanõelte ja polüpropüleenist või polükarbonaadist süstalde materjalidega.

- Asendage ülekandenõel sobiva suurusega süstenõelaga.
- Kui ettevalmistatud süstalt hoitakse külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda ümbritseva keskkonna temperatuurini.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. august 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus TALVEY'd turustatakse, saavad kõik patsiendid/hooldajad, kes eeldatavasti kasutavad talkuetamabi, patsiendikaardi (või ligipääsu sellele), milles teavitatakse patsiente ja selgitatakse neile CRS-i ja neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i riske. Patsiendikaart sisaldab ka hoiatussõnumit patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab talkuetamabi.

Patsiendikaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid:
- CRS-i ja neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus.
- Kirjeldus, millal pöörduda kiiresti tervishoiuteenuse osutaja poole või otsida erakorralist arstiabi juhul, kui ilmnevad CRS-i või neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i nähud ja sümptomid.
- Meeldetuletus, et iga kord pärast kõigi tiitrimisskeemi annuste manustamist peavad patsiendid jääma 48 tunniks tervishoiuasutuse lähedusse.
- Ravimit määrava arsti kontaktandmed.

<u>Tervishoiutöötajate teavitusprogramm</u>

Enne talkuetamabi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega teabematerjalide sisu ja vormi.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus talkuetamabi turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavasti talkuetamabi määravad või manusavad, meditsiinilised teabematerjalid, mille eesmärgiks on:
- suurendada teadlikkust neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i riskist ja anda soovitusi riski minimeerimiseks, sh andmed esinemissageduse, raskuse ja algusaja kohta, mida on täheldatud talkuetamabiga ravi saavatel patsientidel;
- hõlbustada neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i tuvastamist
- hõlbustada neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i ravi
- hõlbustada neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i jälgimist
- tagada nõuete- ja asjakohane kõrvaltoimetest teatamine.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	**Kuupäev**
Et kinnitada talkuetamabi (mis on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi monoteraapiaks täiskasvanutel, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat ravi (sh immunomodulaator, proteasoomi inhibiitor ja CD38-vastased antikehad) ning kelle haigus on viimase ravi ajal või järel progresseerunud) efektiivsust ja ohutust, peab müügiloa hoidja esitama uuringu 64407564MMY3002 (III faasi randomiseeritud uuring, milles võrreldakse subkutaanselt manustatavat talkuetamabi kombinatsioonis subkutaanse daratumumabi ja pomalidomiidiga (Tal-DP) või subkutaanset talkuetamabi kombinatsioonis subkutaanse daratumumabiga (Tal-D) võrreldes subkutaanse daratumumabi, pomalidomiidi ja deksametasooniga (DPd) retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga uuritavatel) tulemused.	Aprill 2027
Pikaajalise ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks hulgimüeloomiga isikutel, keda on varem ravitud ≥ 3 eelneva ravireaga (sh immunomodulaator, proteasoomi inhibiitor ja CD38-vastased antikehad) ning kelle haigus on viimase ravi ajal või järel progresseerunud, esitab müügiloa hoidja ajakohastatud ohutusaruande 64407564MMY1001, mis käsitleb I/II faasi esmakordselt inimestel läbi viidavat	Aprill 2025

Kirjeldus	Kuupäev
avatud annuse suurendamise uuringut talkuetamabi, humaniseeritud GPRC5D x CD3 bispetsiifilise antikeha kohta retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga isikutel.	

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (2 mg/ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TALVEY 2 mg/ml süstelahus
talquetamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1,5 ml viaal sisaldab 3 mg talkuetamabi (2 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaatdihüdraat, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumatsetaattrihüdraat, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
3 mg/1,5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1748/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL (2 mg/ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

TALVEY 2 mg/ml süste
talquetamabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 mg/1,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (40 mg/ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TALVEY 40 mg/ml süstelahus
talquetamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml viaal sisaldab 40 mg talkuetamabi (40 mg/ml)

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaatdihüdraat, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumatsetaattrihüdraat, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
40 mg/1 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1748/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL (40 mg/ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

TALVEY 40 mg/ml süste
talquetamabum
talquetamabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Talvey 2 mg/ml süstelahus
Talvey 40 mg/ml süstelahus
talkuetamab (*talquetamabum*)

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Talvey ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Talvey teile manustamist
3. Kuidas Talvey'd manustada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Talvey'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Talvey ja milleks seda kasutatakse

Talvey on vähiravim, mis sisaldab toimeainet talkuetamabi. Talkuetamab on antikeha, teatud tüüpi valk, mis tunneb ära ja kinnitub kindlatele sihtmärkidele teie kehas. See on loodud kinnituma valgule GPRC5D (G-valguga seotud retseptorite C-perekonna 5. rühma liige D), mida leidub hulgimüeloomi vähirakkudes, ja diferentseerumise klastrile 3 (CD3), immuunsüsteemi T-rakkudel (teatud tüüpi vere valgelibled) leiduvale valgule. T-rakud on osa keha loomulikust kaitsesüsteemist, mis aitavad kaitsta organismi infektsioonide eest. Samuti suudavad nad hävitada vähirakke. Kui see ravim kinnitub neile rakkudele, viib ta vähirakud ja T-rakud omavahel kokku, aidates T-rakkudel hävitada hulgimüeloomi vähirakud.

Talvey'd kasutatakse täiskasvanutel hulgimüeloomi ehk luuüdi vähi raviks.
Seda kasutatakse, kui patsient on saanud vähemalt kolme muud tüüpi ravi, mis kas ei toiminud või enam ei mõju.

2. Mida on vaja teada enne Talvey teile manustamist

Talvey'd ei tohi teile manustada
- kui olete talkuetamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage Talvey'd, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Talvey teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Talvey teile manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Tõsised kõrvaltoimed
Sellel ravimil on tõsiseid kõrvaltoimeid, mis võivad teil tekkida pärast Talvey manustamise alustamist. Te peate kohe rääkima oma arstile või meditsiiniõele, kui need tekivad, sest te võite vajada viivitamatult arstiabi.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest probleemidest:
- Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) nimelise seisundi nähud. CRS on tõsine immuunreaktsioon selliste sümptomitega, nagu palavik, madal vererõhk, külmavärinad, hingamisraskus, väsimus, peavalu, kiire südame löögisagedus ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.
- Toimed närvisüsteemile. Sümptomite hulka kuuluvad segasustunne, desorientatsioon, unisuse tunne, vähenenud tähelepanelikkus, aeglane või raskendatud mõtlemine, muutunud mõtlemine või alanenud teadvusetase, segasus, raskused rääkimisel ja kõne mõistmisel. Mõned neist võivad olla tõsise immuunreaktsiooni, mida nimetatakse immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), nähud.
- Suuõõne probleemid, nagu maitsetundlikkuse muutus, suukuivus, neelamisraskus ja suu limaskesta põletik.
- Nahaprobleemid, nagu lööve, punetus ja küünte kahjustus.
- Kuumatunne, palavik, külmavärinad või vappumine, kurguvalu või suuhaavandid võivad olla infektsiooni nähud.

Talvey ja vaktsiinid
Pidage enne Talvey manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kui teil on tulemas vaktsineerimine. Teie immuunsüsteem (keha loomulik kaitsesüsteem) ei pruugi anda vaktsiinile head vastust ajal, kui kasutate seda ravimit.

Teile ei tohi manustada elusvaktsiine (teatud tüüpi vaktsiine) vähemalt 4 nädala jooksul enne Talvey'ga ravi alustamist kuni vähemalt 4 nädalat pärast viimase annuse saamist.

Uuringud ja läbivaatused
Enne Talvey manustamist teeb arst teile vereanalüüsi, et hinnata erinevate vererakkude arvusid ja kontrollida infektsiooni nähtude suhtes. Infektsioonid ravitakse välja enne, kui te hakkate seda ravimit saama.
Pärast Talvey manustamist jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes. Samuti kontrollitakse regulaarselt vererakkude arvu, sest vererakkude ja teiste verekomponentide sisaldus võib selle ravimi kasutamise ajal väheneda.

Lapsed ja noorukid
Talvey'd ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noortel inimestel, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud ja ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja Talvey
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid ja taimsed ravimid.

Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine

Rasedus ja raseduse vältimine
Talvey võib kanduda emalt areneva loote organismi. Talvey toimed arenevale lootele on teadmata ja riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Kui te rasestute ravi ajal selle ravimiga, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Kui te võite rasestuda, siis peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast Talvey'ga ravi lõpetamist. Arst kontrollib teid raseduse suhtes enne ravi alustamist.

Rääkige kohe oma arstile, kui teie partner rasestub sel ajal, kui te saate seda ravimit.

Kui olete kasutanud seda ravimit raseduse ajal, ei tohi teie vastsündinud lapsele manustada ühtegi elusvaktsiini, kuni ta on saanud nelja nädala vanuseks.

Imetamine
Ei ole teada, kas Talvey eritub rinnapiima. Võimalik on risk rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Enne selle ravimi kasutamise alustamist pidage nõu oma arstiga. Te otsustate koos arstiga, kas imetamisest saadav kasu on suurem kui risk teie lapsele. Kui te teete koos arstiga otsuse lõpetada selle ravimi kasutamine, siis te ei tohi imetada 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Viljakus
Puuduvad andmed talkuetamabi toime kohta viljakusele. Talkuetamabi toimet isas- ja emasloomade viljakusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Mõnedel inimestel võib Talvey kasutamise ajal esineda väsimustunnet, pearinglust või segasust. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid alates esimese annuse saamisest kuni vähemalt 48 tundi pärast Talvey esimese raviannuse manustamist või nii kaua, kui arst on teile selgitanud.

Talvey sisaldab naatriumi
Talvey sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Talvey'd manustatakse

Kui palju ravimit manustatakse
Talvey'd manustatakse teile hulgimüeloomiga patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all. Arst otsustab, kui palju Talvey'd teile manustatakse. Talvey annus sõltub teie kehakaalust.

Talvey'd manustatakse kas üks kord nädalas või üks kord iga 2 nädala järel, sõltuvalt annusest, järgmisel viisil:

0,4 mg/kg üks kord nädalas:
- Esimese annusena manustatakse teile 0,01 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Teise annusena, mis manustatakse 2…4 päeva hiljem, saaate te 0,06 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Kolmanda annusena saate te „raviannuse" 0,4 mg kilogrammi kehakaalu kohta 2…4 päeva pärast teist annust.
- Seejärel, pärast kolmandat annust, saate te „raviannuse" üks kord nädalas.
- Ravi jätkatakse nii kaua, kuni Talvey'st on teile kasu.

Arst jälgib teid kõrvaltoimete suhtes iga kord pärast esimese kolme annuse manustamist. Seda tehakse 2 päeva pärast iga annuse manustamist. Iga kord pärast esimese kolme annuse manustamist peate te püsima tervishoiuasutuse läheduses juhuks, kui teil tekivad kõrvaltoimed.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed pärast ükskõik kumba esimesest kahest annusest, võib arst otsustada, et ootab 7 päeva, enne kui manustab teile järgmise annuse.

0,8 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel:
- Esimese annusena manustatakse teile 0,01 mg kilogrammi kehakaalu kohta.

- Teise annusena, mis manustatakse 2…4 päeva hiljem, saaate te 0,06 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Kolmanda annusena, mis manustatakse 2…4 päeva hiljem, saaate te 0,4 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Neljanda annusena saate te „raviannuse“ 0,8 mg kilogrammi kehakaalu kohta 2…4 päeva pärast kolmandat annust.
- Seejärel, pärast neljandat annust, saate te „raviannuse“ üks kord iga 2 nädala järel.
- Ravi jätkatakse nii kaua, kuni Talvey’st on teile kasu.

Arst jälgib teid kõrvaltoimete suhtes iga kord pärast esimese nelja annuse manustamist. Seda tehakse 2 päeva pärast iga annuse manustamist. Iga kord pärast esimese nelja annuse manustamist peate te püsima tervishoiuasutuse läheduses juhuks, kui teil tekivad kõrvaltoimed.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed pärast ükskõik millist esimesest kolmest annusest, võib arst otsustada, et ootab 7 päeva, enne kui manustab teile järgmise annuse.

Otsuse, kas manustada 0,4 mg/kg üks kord nädalas või 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel, peab tegema teie arstiga konsulteerides.

Kuidas ravimit manustatakse
Talvey’d manustab teile arst või meditsiiniõde nahaaluse süstena (subkutaanse süstena). Süste tehakse kõhupiirkonda või reide.

Ravimid, mida antakse ravi ajal Talvey’ga
Enne Talvey esimese kolme annuse manustamist (kui te saate 0,4 mg/kg kehakaalu kohta) või enne esimese nelja annuse manustamist (kui te saate 0,8 mg/kg kehakaalu kohta) antakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada kõrvaltoimete tekkimise võimalust. Nende ravimite hulka võivad kuuluda:
- allergilisi reaktsioone vähendavad ravimid (antihistamiinid);
- põletikku vähendavad ravimid (kortikosteroidid);
- palavikku alandavad ravimid (nt paratsetamool).

Neid ravimeid võidakse teile anda ka siis, kui te saate Talvey hilisemaid annuseid, sõltuvalt teil esinevatest sümptomitest.

Samuti võidakse teile anda täiendavaid ravimeid sõltuvalt sellest, milliseid sümptomeid teil esineb või milline on teie haigulugu.

Kui teile manustatakse Talvey’d rohkem, kui ette nähtud
Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Juhul kui te saate liiga palju ravimit (üleannustamine), kontrollib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate Talvey manustamise visiidi
Äärmiselt tähtis on alati kokkulepitud ajal kohale minna, et tagada ravi toimimine. Kui teil jääb kokkulepitud visiidil käimata, leppige järgmine visiidi aeg kokku niipea kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

<u>Tõsised kõrvaltoimed</u>

Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mis võib olla raske ja lõppeda surmaga.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS), tõsine immuunreaktsioon, mis võib mõjutada teie närvisüsteemi. Mõned neist sümptomitest on:
  - segasustunne
  - vähenenud tähelepanelikkus või alanenud teadvusetase
  - desorientatsioon
  - unisuse tunne
  - energiapuudus
  - aeglane ja raskendatud mõtlemine.
- Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), tõsine immuunreaktsioon. CRS võib põhjustada näiteks järgmisi sümptomeid:
  - palavik
  - madal vererõhk
  - külmavärinad
  - vere väike hapnikusisaldus
  - peavalu
  - kiire südame löögisagedus
  - maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.
- neutrofiilide väike arv (neutropeenia); need on teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad võidelda infektsioonidega
- vereliistakute (aitavad verel hüübida) väike arv (trombotsütopeenia).

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnda ülal loetletud tõsistest kõrvaltoimetest.

Teised kõrvaltoimed

Allpool on loetletud muud kõrvaltoimed. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- küünte probleemid
- valu lihastes ja luudes (lihaste ja luustiku valu)
- vere punaliblede väike arv (aneemia)
- väsimustunne
- külmavärinad
- kehakaalu langus
- ebanormaalselt kuiv nahk või limaskestad, nt suus ja silmades (kseroos)
- lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) väike arv (lümfopeenia)
- liikumisvõimetus või raskused liigutuste sooritamisel (motoorse funktsiooni häire)
- pearinglustunne
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust, valu või valutundlikkuse kadu (sensoorne neuropaatia)
- ajufunktsiooni kahjustus või haigus (entsefalopaatia)
- kõhulahtisus
- iiveldus
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- oksendamine
- nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu infektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- sügelus (kihelus)
- vähenenud söögiisu
- valu
- vere valgeliblede väike arv (leukopeenia)
- vere väike kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)
- vere väike fosfaadisisaldus (hüpofosfateemia)

- vere väike magneesiumisisaldus (hüpomagneseemia)
- vere väike immunoglobuliinide (teatud tüüpi antikehad) sisaldus (hüpogammaglobulineemia), mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele
- paistetus, mida põhjustab vedelikupeetus kehas (turse)
- ärritus või valu süstekohas
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- COVID-19 infektsioon
- vereanalüüsidest võib ilmneda, et veri hüübib aeglasemalt (fibrinogeenisisalduse vähenemine, INR-i suurenemine ja PTT pikenemine)
- bakteriaalne infektsioon
- suuvalu
- seeninfektsioon
- palavik (püreksia)
- peavalu
- hingeldus (düspnoe)
- köha
- suuõõne ja neelamise probleemid, nagu maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia), suukuivus, neelamisraskus (düsfaagia) ja suu limaskesta põletik (stomatiit)
- nahaprobleemid, sh nahalööve.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- juuste väljalangemine
- veritsus, mis võib olla raske (hemorraagia)
- kopsuinfektsioon (pneumoonia)
- viirusinfektsioon
- veremürgistus (sepsis)
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) väike arv koos palavikuga.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Talvey'd säilitada

Talvey'd säilitab haiglas või kliinikus teie arst. Seega on järgmine teave mõeldud peamiselt tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Enne ravimi kasutamist kontrollige lahust nähtavate osakeste puudumise ja värvuse muutuste suhtes. Lahus peab olema värvitu kuni helekollane. Ärge kasutage seda ravimit, kui see on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab nähtavaid osakesi.

Ravimeid ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja viskab ära kõik ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Talvey sisaldab

- Toimeaine on talkuetamab. Talvey on saadaval kahes tugevuses:
  - 2 mg/ml – üks 1,5 ml viaal sisaldab 3 mg talkuetamabi
  - 40 mg/ml – üks 1 ml viaal sisaldab 40 mg talkuetamabi.

- Teised koostisosad on EDTA dinaatriumsoola dihüdraat (E385), jää-äädikhape (E260), polüsorbaat 20 (E432), naatriumatsetaattrihüdraat (E262), sahharoos (E473), süstevesi (vt „Talvey sisaldab naatriumi“, lõik 2).

Kuidas Talvey välja näeb ja pakendi sisu

Talvey on süstelahus (süste), mis on värvitu kuni helekollane vedelik.
Talvey tarnitakse kartongkarbis, milles on 1 klaasviaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Talvey viaalides on kasutusvalmis süstelahus, mida ei ole vaja enne manustamist lahjendada.

Erineva kontsentratsiooniga Talvey viaale ei tohi raviannuse saavutamiseks kombineerida.

Talvey ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptika reegleid.

Talvey ettevalmistamine

- Talvey ettevalmistamiseks vt järgmisi näidistabeleid
  - Kasutage tabelit 1, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,01 mg/kg, kasutades Talvey 2 mg/ml viaale.

Tabel 1. Annus 0,01 mg/kg: süstemaht, kasutades Talvey 2 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,5 ml)
Annus 0,01 mg/kg	35 kuni 39	0,38	0,19	1
	40 kuni 45	0,42	0,21	1
	46 kuni 55	0,5	0,25	1
	56 kuni 65	0,6	0,3	1
	66 kuni 75	0,7	0,35	1
	76 kuni 85	0,8	0,4	1
	86 kuni 95	0,9	0,45	1
	96 kuni 105	1,0	0,5	1
	106 kuni 115	1,1	0,55	1
	116 kuni 125	1,2	0,6	1
	126 kuni 135	1,3	0,65	1
	136 kuni 145	1,4	0,7	1
	146 kuni 155	1,5	0,75	1
	156 kuni 160	1,6	0,8	1

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

  - Kasutage tabelit 2, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,06 mg/kg, kasutades Talvey 2 mg/ml viaale.

Tabel 2. Annus 0,06 mg/kg: süstemaht, kasutades Talvey 2 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,5 ml)
Annus 0,06 mg/kg	35 kuni 39	2,2	1,1	1
	40 kuni 45	2,6	1,3	1
	46 kuni 55	3	1,5	1
	56 kuni 65	3,6	1,8	2
	66 kuni 75	4,2	2,1	2
	76 kuni 85	4,8	2,4	2
	86 kuni 95	5,4	2,7	2
	96 kuni 105	6	3	2
	106 kuni 115	6,6	3,3	3
	116 kuni 125	7,2	3,6	3
	126 kuni 135	7,8	3,9	3
	136 kuni 145	8,4	4,2	3
	146 kuni 155	9	4,5	3
	156 kuni 160	9,6	4,8	4

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

- Kasutage tabelit 3, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,4 mg/kg, kasutades Talvey 40 mg/ml viaale.

Tabel 3. Annus 0,4 mg/kg: süstemaht, kasutades Talvey 40 mg/ml viaale

	Kehakaal (kg)	Koguannus[a] (mg)	Süstemaht (ml)	Viaalide arv (1 viaal = 1,0 ml)
Annus 0,4 mg/kg	35 kuni 39	14,8	0,37	1
	40 kuni 45	16	0,4	1
	46 kuni 55	20	0,5	1
	56 kuni 65	24	0,6	1
	66 kuni 75	28	0,7	1
	76 kuni 85	32	0,8	1
	86 kuni 95	36	0,9	1
	96 kuni 105	40	1	1
	106 kuni 115	44	1,1	2
	116 kuni 125	48	1,2	2
	126 kuni 135	52	1,3	2
	136 kuni 145	56	1,4	2
	146 kuni 155	60	1,5	2
	156 kuni 160	64	1,6	2

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

- Kasutage tabelit 4, et määrata koguannus, süstemaht ja vajalik viaalide arv, mis põhineb patsiendi tegelikul kehakaalul, et saavutada annus 0,8 mg/kg, kasutades Talvey 40 mg/ml viaale.

Tabel 4. Annus 0,8 mg/kg: süstemaht, kasutades Talvey 40 mg/ml viaale				
	Kehakaal (kg)	**Koguannus[a] (mg)**	**Süstemaht (ml)**	**Viaalide arv (1 viaal = 1,0 ml)**
Annus 0,8 mg/kg	35 kuni 39	29,6	0,74	1
	40 kuni 45	34	0,85	1
	46 kuni 55	40	1	1
	56 kuni 65	48	1,2	2
	66 kuni 75	56	1,4	2
	76 kuni 85	64	1,6	2
	86 kuni 95	72	1,8	2
	96 kuni 105	80	2	2
	106 kuni 115	88	2,2	3
	116 kuni 125	96	2,4	3
	126 kuni 135	104	2,6	3
	136 kuni 145	112	2,8	3
	146 kuni 155	120	3	3
	156 kuni 160	128	3,2	4

[a] Koguannus (mg) on arvutatud ümardatud süstemahu (ml) alusel

- Kontrollige, et Talvey süstelahus on värvitu kuni helekollane. Ärge kasutage, kui lahuse värv on muutunud, see on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Võtke sobiva tugevusega Talvey viaal külmkapist (2 °C kuni 8 °C) välja ja jätke see toatemperatuurile (15 °C kuni 30 °C) soojenema vähemalt 15 minutiks. Ärge soojendage Talvey viaali mingil muul viisil.
- Pärast temperatuuride ühtlustumist keerutage viaali ettevaatlikult ligikaudu 10 sekundi jooksul, et selle sisu seguneks. Ärge loksutage.
- Tõmmake vajalik kogus Talvey'd viaali(de)st sobiva suurusega süstlasse, kasutades ülekandenõela.
    - Ühegi süste maht ei tohi ületada 2,0 ml. Mahult 2,0 ml ületavad annused tuleb jagada võrdselt mitmesse süstlasse.
- Talvey sobib kokku roostevabast terasest süstlanõelte ja polüpropüleenist või polükarbonaadist süstalde materjalidega.
- Asendage ülekandenõel sobiva suurusega süstenõelaga.

Talvey manustamine

- Talvey'd peab manustama subkutaanse süstena.
- Talvey'd peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on käepärast sobiv meditsiiniline varustus ja meeskond raskete reaktsioonide, sh CRS-i raviks.
- Vajalik Talvey kogus süstida kõhu nahaalusesse koesse (eelistatud süstekoht). Teise võimalusena võib Talvey'd süstida teiste asukohtade (nt reied) nahaalusesse koesse. Kui vajatakse mitut süstet, tuleb Talvey süsted teha teineteisest vähemalt 2 cm kaugusele.
- Talvey'd ei tohi süstida tätoveeringute või armide kohale või kohtadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõvastunud või katki.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.