

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

TALVEY 2 mg/ml otopina za injekciju
TALVEY 40 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TALVEY 2 mg/ml otopina za injekciju

Jedna bočica od 1,5 ml sadrži 3 mg talkvetamaba (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml otopina za injekciju

Jedna bočica od 1 ml sadrži 40 mg talkvetamaba (40 mg/ml).

Talkvetamab je humanizirano bispecifično IgG4-PAA (imunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin) protutijelo usmjereno na receptor sparen s G proteinom, razred C, skupina 5, član D (engl. *G protein-coupled receptor family C group 5 member D*, GPRC5D) i receptore diferencijacijske skupine 3 (engl. *cluster of differentiation 3*, CD3), a proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna doza sadrži 0,4 mg/ml polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bezbojna do svjetložuta, ima pH vrijednost 5,2 i osmolalnost od 287 do 290 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TALVEY je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje 3 prethodne terapije, uključujući imunomodulacijski lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38, a kojima je bolest uznapredovala tijekom posljednje terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom TALVEY moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

TALVEY mora primjenjivati zdravstveni radnik koji na raspolaganju ima odgovarajuće obučeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu za liječenje teških reakcija, uključujući sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i neurološke toksičnosti,

uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Doziranje

Prije svake doze lijeka TALVEY tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze treba primijeniti premedikaciju (vidjeti u nastavku).

TALVEY se primjenjuje supkutano u skladu s rasporedom primjene jedanput tjedno ili svaka 2 tjedna, kako je prikazano u Tablici 1. U bolesnika koji primaju talkvetamab prema rasporedu primjene od 0,4 mg/kg tjelesne težine jedanput tjedno i koji su postigli odgovarajući klinički odgovor, koji je potvrđen u najmanje dvije uzastopne procjene bolesti, može se razmotriti prelazak na raspored primjene od 0,8 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka TALVEY

Raspored primjene	Razdoblje	Dan	Doza lijeka TALVEY ^a
Raspored primjene jedanput tjedno	Razdoblje postupnog povećavanja doze	1. dan	0,01 mg/kg
		3. dan ^b	0,06 mg/kg
		5. dan ^b	0,4 mg/kg
	Razdoblje liječenja	Zatim jedanput tjedno ^c	0,4 mg/kg
Raspored primjene svaka 2 tjedna	Razdoblje postupnog povećavanja doze	1. dan	0,01 mg/kg
		3. dan ^b	0,06 mg/kg
		5. dan ^b	0,4 mg/kg
		7. dan ^b	0,8 mg/kg
	Razdoblje liječenja	Zatim jedanput svaka 2 tjedna ^c	0,8 mg/kg

^a Određuje se na temelju stvarne tjelesne težine i primjenjuje supkutano.

^b Doza se može primijeniti 2 – 4 dana nakon prethodne doze, a može se primijeniti najviše 7 dana nakon prethodne doze kako bi se omogućilo povlačenje nuspojava.

^c Razmak između dviju doza treba iznositi najmanje 6 dana kod primjene jedanput tjedno odnosno najmanje 12 dana kod primjene svaka 2 tjedna.

Bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i pratiti ih tijekom 48 sati nakon primjene svih doza lijeka TALVEY tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Bolesnike treba liječiti lijekom TALVEY do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Premedikacija

Da bi se smanjio rizik od CRS-a, 1 – 3 sata prije svake doze lijeka TALVEY tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze mora se primijeniti sljedeća premedikacija (vidjeti dio 4.4):

- kortikosteroid (peroralna ili intravenska formulacija deksametazona u dozi od 16 mg ili ekvivalent)
- antihistaminik (peroralna ili intravenska formulacija difenhidramina u dozi od 50 mg ili ekvivalent)
- antipiretici (peroralna ili intravenska formulacija paracetamola u dozi od 650 mg do 1000 mg ili ekvivalent)

Premedikaciju treba primijeniti i prije sljedećih doza u bolesnika koji zbog odgode doze ponovno primaju TALVEY prema rasporedu postupnog povećavanja doze (vidjeti Tablicu 2) ili u onih kod kojih se razvio CRS (vidjeti Tablicu 3).

Sprječavanje infekcije

Prije početka liječenja lijekom TALVEY treba razmotriti profilaksu radi sprječavanja infekcija u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

Odgode doze

U slučaju odgode doze lijeka TALVEY potrebno je ponovno uvesti liječenje prema preporukama navedenima u Tablici 2 i nastaviti slijediti odgovarajući raspored primjene jedanput tjedno ili svaka 2 tjedna (vidjeti prethodni odlomak „Doziranje”). Potrebno je primijeniti premedikaciju prije ponovnog uvođenja lijeka TALVEY i provoditi odgovarajuće praćenje bolesnika.

Tablica 2: Preporuke za ponovno uvođenje lijeka TALVEY nakon odgode doze

Raspored primjene	Posljednja primijenjena doza	Vrijeme od posljednje primijenjene doze	Preporuka za primjenu lijeka TALVEY*
Raspored primjene jedanput tjedno	0,01 mg/kg	Više od 7 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 – 28 dana	Ponovno primijeniti dozu od 0,06 mg/kg
		Više od 28 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 – 35 dana	Ponovno primijeniti dozu od 0,4 mg/kg
		36 – 56 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,06 mg/kg
		Više od 56 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg
Raspored primjene svaka 2 tjedna	0,01 mg/kg	Više od 7 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 – 28 dana	Ponovno primijeniti dozu od 0,06 mg/kg
		Više od 28 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 – 35 dana	Ponovno primijeniti dozu od 0,4 mg/kg
		36 – 56 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,06 mg/kg
		Više od 56 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 – 35 dana	Ponovno primijeniti dozu od 0,8 mg/kg
		36 – 56 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,4 mg/kg
		Više od 56 dana	Ponovno uvesti liječenje dozom od 0,01 mg/kg

* Prije ponovnog uvođenja lijeka TALVEY potrebno je primijeniti premedikaciju. Nakon ponovnog uvođenja lijeka TALVEY treba se pridržavati odgovarajućeg rasporeda primjene jedanput tjedno ili svaka 2 tjedna (vidjeti dio 4.2).

Prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Možda će biti potrebno odgoditi dozu radi zbrinjavanja toksičnosti povezanih s lijekom TALVEY (vidjeti dio 4.4). Preporuke za ponovno uvođenje lijeka TALVEY nakon odgode doze navedene su u Tablici 2.

Preporučene mjere za zbrinjavanje CRS-a i ICANS-a navedene su u Tablicama 3 i 4. Preporuke za prilagodbe doze u slučaju drugih nuspojava navedene su u Tablici 6.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS se utvrđuje na temelju kliničke slike (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ocijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. U slučaju sumnje na CRS primjenu lijeka TALVEY treba odgoditi sve dok se CRS ne povuče, a bolesnika liječiti u skladu s preporukama navedenima u Tablici 3. Potrebno je primijeniti potpuno liječenje za CRS, koje može uključivati intenzivno liječenje u slučaju teškog ili po život opasnog CRS-a. Treba razmotriti i provođenje laboratorijskih pretraga radi moguće pojave diseminirane intravaskularne koagulacije i radi praćenja hematoloških parametara, kao i plućne, srčane, bubrežne i jetrene funkcije.

Tablica 3: Preporuke za liječenje CRS-a

Stupanj CRS-a ^a	Mjere povezane s lijekom TALVEY	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidi ^c
1. stupanj Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se CRS ne povuče. Primijeniti premedikaciju prije sljedeće doze lijeka TALVEY.	Može se razmotriti.	Nije primjenjivo
2. stupanj Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ i jedno od sljedećih stanja: - hipotenzija koja odgovara na tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora ili - potreba za primjenom kisika putem niskoprotodne nosne kanile^e ili sustava za isporuku kisika ispred bolesnikova lica (engl. <i>blow-by</i>)	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se CRS ne povuče. Primijeniti premedikaciju prije sljedeće doze lijeka TALVEY. Pratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka TALVEY. Uputiti bolesnike da tijekom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.	Primijeniti tocilizumab ^e u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg). Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika. Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Ako unutar 24 sata od uvođenja tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njihovu primjenu tijekom 3 dana.
3. stupanj Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ i jedno od sljedećih stanja: - hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora, uz vazopresin ili bez njega, ili - potreba za primjenom kisika putem visokoprotodne nosne kanile^e, maske za lice, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske	<u>Trajanje kraće od 48 sati</u> U skladu s preporukama za 2. stupanj. <u>Rekurentan događaj ili trajanje ≥ 48 sati</u> Trajno obustaviti liječenje lijekom TALVEY.	Primijeniti tocilizumab u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg). Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika. Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Ako nema poboljšanja, primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon (npr. 10 mg intravenski svakih 6 sati). Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njihovu primjenu tijekom 3 dana.

4. stupanj Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ i jedno od sljedećih stanja: - hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzevši vazopresin) ili - potreba za primjenom kisika putem uređaja za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)	Trajno obustaviti liječenje lijekom TALVEY.	Primijeniti tocilizumab u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg). Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika. Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Liječiti kako je gore opisano ili primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan tijekom 3 dana prema odluci liječnika. Ako nema poboljšanja ili ako se bolesnikovo stanje pogorša, razmotriti primjenu nekih drugih imunosupresiva. ^c
--	---	---	--

^a Na temelju kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a Američkog društva za presađivanje i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (Lee *et al.*, 2019.).

^b Za pojedinosti vidjeti informacije o lijeku za tocilizumab.

^c CRS koji ne odgovara na liječenje treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine zdravstvene ustanove.

^d Pripisano CRS-u. Vrućica ne mora uvijek biti prisutna istodobno s hipotenzijom ili hipoksijom jer može biti prikrivena intervencijama poput terapije antipireticima ili anticitokinima (npr. tocilizumabom ili kortikosteroidima).

^e Niskoprotokna nosna kanila ima protok ≤ 6 l/min, a visokoprotokna nosna kanila protok > 6 l/min.

Neurološka toksičnost, uključujući ICANS

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba odgoditi primjenu lijeka TALVEY i razmotriti neurološku obradu. Potrebno je isključiti druge moguće uzroke neuroloških simptoma. Treba primijeniti potpurnu terapiju, koja može uključivati intenzivno liječenje u slučaju teškog ili po život opasnog ICANS-a (vidjeti dio 4.4). Preporuke za liječenje ICANS-a sažeto su prikazane u Tablici 4.

Tablica 4: Preporuke za liječenje ICANS-a

Stupanj ICANS-a ^{a, b}	Istodoban CRS	Bez istodobnog CRS-a
1. stupanj ICE ^c indeks 7 – 9 ili smanjena razina svijesti ^d : bolesnik se spontano budi	Liječiti CRS u skladu s uputama navedenima u Tablici 3. Pratiti neurološke simptome i razmotriti neurološki pregled i obradu prema odluci liječnika. Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se ICANS ne povuče. Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja.	Pratiti neurološke simptome i razmotriti neurološki pregled i obradu prema odluci liječnika.

2. stupanj ICE^c indeks 3 – 6 ili smanjena razina svijesti^d: bolesnik se budi na poziv	Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Tablici 3. Ako nakon uvođenja tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, primijeniti 10 mg deksametazona^c intravenski svakih 6 sati ako bolesnik već ne prima druge kortikosteroide. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.	Primijeniti deksametazon^c u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.
3. stupanj ICE^c indeks 0 – 2 (ako ICE indeks iznosi 0, ali bolesnik se može probuditi [npr. budnost uz globalnu afaziju] i podvrgnuti ocjeni) ili smanjena razina svijesti^d: bolesnik se budi samo na taktilni podražaj ili napadaji^d, uključujući: • bilo kakav klinički napadaj (žarišni ili generalizirani) koji se brzo povlači ili • nekonvulzivne napadaje na elektroencefalogramu (EEG) koji se povlače uz intervenciju ili povišen intrakranijski tlak: žarišni/lokalni edem na snimkama živčanog sustava^d	Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Tablici 3. Primijeniti deksametazon^c u intravenskoj dozi od 10 mg zajedno s prvom dozom tocilizumaba, a zatim svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu. Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade. <u>Prvi nastup:</u> Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se ICANS ne povuče. Pratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze lijeka TALVEY. Uputiti bolesnike da tijekom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove. <u>Rekurentan događaj:</u> Trajno obustaviti liječenje lijekom TALVEY.	Primijeniti deksametazon^c u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu.

4. stupanj ICE^c indeks 0 (bolesnik se ne može probuditi ni podvrgnuti ocjeni ICE indeksa) ili smanjena razina svijesti^d, koja uključuje jedno od sljedećih stanja: - bolesnik se ne budi ili se budi samo na grube ili opetovane taktilne podražaje ili - stupor ili koma ili napadaji^d, uključujući: - dugotrajan, po život opasan napadaj (> 5 minuta) ili - opetovane kliničke napadaje ili električna izbijanja između kojih nema povrata u početno stanje ili motorički nalazi^d: - duboka žarišna motorička slabost, kao što su hemipareza ili parapareza ili povišen intrakranijalni tlak/edem mozga^d, uz znakove/simptome kao što su: - difuzni edem mozga na snimkama živčanog sustava ili - položaj decerebracije ili dekortikacije ili - pareza šestog moždanog živca ili - edem papile ili - Cushingova trijada	Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Tablici 3. Primijeniti deksametazon^c u intravenskoj dozi od 10 mg i ponavljati primjenu svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu. Druga je mogućnost razmotriti primjenu metilprednizolona u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan uz prvu dozu tocilizumaba, a zatim nastaviti liječenje metilprednizolonom u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan još 2 ili više dana.	Primijeniti deksametazon^c u intravenskoj dozi od 10 mg i ponavljati primjenu svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu. Druga je mogućnost razmotriti primjenu metilprednizolona u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan tijekom 3 dana; ako nastupi poboljšanje, liječiti kako je gore opisano.
	Trajno obustaviti liječenje lijekom TALVEY. Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade. U slučaju povišenog intrakranijalnog tlaka/edema mozga liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.	

^a Liječenje se određuje na temelju najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.

^b ASTCT kriteriji za ocjenu stupnja težine ICANS-a iz 2019.

^c Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ocjeni encefalopatije povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), treba ocijeniti: **orijentiranost** (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); **imenovanje predmeta** (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); **praćenje uputa** (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); **pisanje** (bolesnik može napisati standardnu rečenicu = 1 bod) i **pozornost** (bolesnik može brojiti unatrag od 100 po 10 brojeva = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE-a (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova.

^d Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.

^e Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta.

Tablica 5: Preporuke za liječenje neurološke toksičnosti (isključujući ICANS)

Nuspojava	Težina ^a	Mjere
Neurološka toksičnost ^a (isključujući ICANS)	1. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se simptomi neurološke toksičnosti ne povuku ili stabiliziraju.^b
	2. stupanj 3. stupanj (<u>Prvi nastup</u>)	- Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do 1. ili nižeg stupnja.^b - Primijeniti potpornu terapiju.
	3. stupanj (<u>Rekurentan događaj</u>) 4. stupanj	- Trajno obustaviti liječenje lijekom TALVEY. - Primijeniti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje.

^a Na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

^b Za preporuke za ponovno uvođenje lijeka TALVEY nakon odgode doze vidjeti Tablicu 2

Druge nuspojave

Preporuke za prilagodbe doze u slučaju drugih nuspojava navedene su u Tablici 6.

Tablica 6: Preporuke za prilagodbe doze kod drugih nuspojava

Nuspojava	Težina	Prilagodba doze
Ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4).	Svi stupnjevi	- Nemojte primijeniti lijek TALVEY prema rasporedu postupnog povećavanja doze u bolesnika s aktivnom infekcijom - Odgoditi primjenu lijeka TALVEY tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze dok se infekcija ne povuče.
	3. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY tijekom razdoblja liječenja dok se infekcija ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja.
Citopenije (vidjeti dio 4.4).	Apsolutan broj neutrofila < 0,5 x 10 ⁹ /l	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok apsolutan broj neutrofila ne dosegne ≥ 0,5 x 10⁹/l.
	Febrilna neutropenija	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok apsolutan broj neutrofila ne dosegne ≥ 1,0 x 10⁹/l i dok se vrućica ne povuče.
	Vrijednost hemoglobina < 8 g/dl	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok hemoglobin ne dosegne vrijednost ≥ 8 g/dl.
	Broj trombocita < 25 000/μl Broj trombocita između 25 000/μl i 50 000/μl uz krvarenje	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok broj trombocita ne dosegne ≥ 25 000/μl bez znakova krvarenja.
Oralna toksičnost, uključujući gubitak tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).	Toksičnost koja ne odgovara na potporno liječenje	Privremeno prekinuti primjenu lijeka TALVEY dok ne dođe do stabilizacije ili poboljšanja, a zatim razmotriti nastavak liječenja prema prilagođenom rasporedu: - Ako trenutna doza iznosi 0,4 mg/kg jedanput tjedno, prijeći na 0,4 mg/kg svaka 2 tjedna. - Ako trenutna doza iznosi 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna, prijeći na 0,8 mg/kg svaka 4 tjedna.
Kožne reakcije, uključujući poremećaje noktiju (vidjeti dio 4.4).	3. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se nuspojava ne ublaži do 1. stupnja ili početne razine.
Druge nehematološke nuspojave ^a (vidjeti dio 4.8).	3. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka TALVEY dok se nuspojava ne ublaži do 1. stupnja ili početne razine.

^a Na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka TALVEY u pedijatrijskoj populaciji za liječenje multiplog mijeloma.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Nema podataka ili su dostupni samo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Način primjene

Lijek TALVEY je namijenjen za supkutanu primjenu.

Potreban volumen lijeka TALVEY injicira se u potkožno tkivo abdomena (preferirano mjesto injiciranja). Druga je mogućnost injicirati TALVEY u potkožno tkivo drugih dijelova tijela (npr. bedra). Ako treba primijeniti više injekcija lijeka TALVEY, razmak između mjesta injiciranja treba iznositi najmanje 2 cm.

TALVEY se ne smije injicirati u područja prekrivena tetovažama ili ožiljcima odnosno područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili oštećena.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U bolesnika koji primaju TALVEY može se javiti CRS, uključujući po život opasne ili smrtonosne reakcije (vidjeti dio 4.8). Klinički znakovi i simptomi CRS-a mogu, između ostaloga, uključivati pireksiju, hipotenziju, zimicu, hipoksiju, glavobolju, tahikardiju i povišene vrijednosti transaminaza. Potencijalno po život opasne komplikacije CRS-a mogu uključivati srčanu disfunkciju, sindrom akutnog respiratornog distresa, neurološku toksičnost, zatajivanje bubrega i/ili jetre i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju.

Da bi se smanjio rizik od CRS-a, liječenje lijekom TALVEY treba započeti prema rasporedu postupnog povećavanja doze, uz primjenu premedikacije (kortikosteroida, antihistaminika i antipiretika) prije svake doze lijeka TALVEY tijekom tog razdoblja. Potrebno je provoditi i odgovarajuće praćenje bolesnika nakon primjene lijeka. Bolesnicima koji su nakon prethodne doze doživjeli CRS, prije iduće doze lijeka TALVEY potrebno je primijeniti premedikaciju (vidjeti dio 4.2).

Osobe koje su uz bilo koju prethodnu terapiju koja preusmjerava T-stanice doživjele CRS 3. ili višeg stupnja nisu bile uključene u klinička ispitivanja. Ne može se isključiti mogućnost da teški CRS kod prethodne primjene T-stanica s kimeričkim antigenskim receptorom (engl. *chimeric antigen receptor T-cell*, CAR-T) ili drugih aktivatora T-stanica utječe na sigurnost lijeka TALVEY. Potrebno je pažljivo odvagati potencijalne koristi liječenja u odnosu na rizik od neuroloških događaja te povećati oprez kad se TALVEY primjenjuje u takvih bolesnika.

Bolesnicima treba reći da potraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome CRS-a. Na prvi znak CRS-a treba odmah ocijeniti potrebu za hospitalizacijom bolesnika i uvesti potpuno liječenje, tocilizumab i/ili kortikosteroide, ovisno o težini događaja. Tijekom CRS-a treba izbjegavati primjenu mijeloidnih faktora rasta, naročito faktora stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF). Primjenu lijeka TALVEY treba odgoditi dok se CRS ne povuče (vidjeti dio 4.2).

Neurološka toksičnost, uključujući ICANS

Nakon liječenja lijekom TALVEY zabilježene su ozbiljne ili po život opasne neurološke toksičnosti, uključujući ICANS (vidjeti dio 4.8).

Nakon liječenja lijekom TALVEY opažen je ICANS, uključujući smrtonosne reakcije. ICANS se može javiti istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili čak u odsutnosti CRS-a. Klinički znakovi i simptomi ICANS-a mogu, između ostaloga, uključivati konfuziju, smanjenu razinu svijesti, dezorijentiranost, somnolenciju, letargiju i bradifreniju.

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma neurološke toksičnosti, koju treba odmah liječiti. Bolesnicima treba reći da potraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome neurološke toksičnosti, uključujući ICANS. Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, bolesnike treba odmah procijeniti i pružiti potpuno liječenje, ovisno o težini događaja. Bolesnike koji su doživjeli ICANS 2. ili višeg stupnja treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i nadzirati ih zbog moguće pojave znakova i simptoma tijekom 48 sati nakon primjene sljedeće doze lijeka TALVEY.

U slučaju razvoja ICANS-a i druge neurološke toksičnosti potrebno je odgoditi ili prekinuti liječenje lijekom TALVEY, ovisno o težini događaja, te slijediti preporuke za liječenje navedene u Tablici 4 (vidjeti dio 4.2).

Ne postoje podaci o primjeni talkvetamaba u bolesnika sa zahvaćenošću središnjeg živčanog sustava (SŽS) mijelomom ili drugim klinički značajnim patologijama SŽS-a kao rezultat njihovog isključenja iz ispitivanja zbog potencijalnog rizika od ICANS-a.

Zbog mogućeg razvoja ICANS-a bolesnicima treba reći da ne upravljaju vozilima ni strojevima tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze i još 48 sati po njegovu završetku, kao i u slučaju nove pojave bilo kojih neuroloških simptoma, sve dok se oni ne povuku (vidjeti dio 4.7).

Liječenje neurološke toksičnosti

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba razmotriti neurološku obradu. Potrebno je isključiti druge moguće uzroke neuroloških simptoma. Primjenu lijeka TALVEY treba odgoditi sve dok se nuspojava ne povuče (vidjeti Tablicu 4). U slučaju teških ili po život opasnih neuroloških toksičnosti treba primijeniti intenzivno liječenje i potpurnu terapiju.

Oralna toksičnost

Nakon liječenja lijekom TALVEY vrlo se često javljaju oralne toksičnosti, uključujući disgeuziju, suha usta, disfagiju i stomatitis (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma oralne toksičnosti. Bolesnicima treba reći da potraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome oralne toksičnosti, koju

treba zbrinuti potpornim liječenjem. Potporno liječenje može uključivati lijekove koji potiču proizvodnju sline, vodicu za usta koja sadrži steroide ili savjetovanje s nutricionistom. Potrebno je privremeno prekinuti liječenje lijekom TALVEY ili razmotriti smanjenje učestalosti njegove primjene (vidjeti dio 4.2).

S vremenom može doći do znatnog gubitka tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja treba redovito kontrolirati promjene tjelesne težine. Klinički značajan gubitak tjelesne težine zahtijeva daljnju obradu. Potrebno je privremeno prekinuti liječenje lijekom TALVEY ili razmotriti smanjenje učestalosti njegove primjene (vidjeti dio 4.2).

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali TALVEY prijavljene su ozbiljne, uključujući po život opasne ili smrtonosne infekcije (vidjeti dio 4.8). Prije i tijekom liječenja lijekom TALVEY bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije te ih na odgovarajući način liječiti. Potrebno je primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove u skladu s lokalnim smjernicama. TALVEY se ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnom ozbiljnom infekcijom. Primjenu lijeka TALVEY treba odgoditi kad je to indicirano (vidjeti dio 4.2). Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju.

Hipogamaglobulinemija

U bolesnika koji su primali TALVEY prijavljena je hipogamaglobulinemija (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom TALVEY treba pratiti razine imunoglobulina. U bolesnika se hipogamaglobulinemija liječila intravenskom ili supkutanom terapijom imunoglobulinima. Bolesnike treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove, uključujući primjenu mjera opreza za sprječavanje infekcija, antibiotsku ili antivirusnu profilaksu i nadomještanje imunoglobulina.

Citopenije

U bolesnika koji su primali TALVEY opažene su neutropenija, febrilna neutropenija i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja koje su se javile tijekom liječenja. Većina slučajeva citopenije zabilježena je u prvih 8 – 10 tjedana. Na početku liječenja treba učiniti kompletnu krvnu sliku i periodički je kontrolirati tijekom liječenja. Potrebno je osigurati potporno liječenje u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove. Bolesnike s neutropenijom treba pratiti zbog moguće pojave znakova infekcije. Prema potrebi treba odgoditi primjenu lijeka TALVEY (vidjeti dio 4.2).

Kožne reakcije

TALVEY može uzrokovati kožne reakcije, uključujući osip, eritem i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, kao i poremećaje noktiju (vidjeti dio 4.8). Kožne reakcije, uključujući progresiju osipa, treba pratiti radi rane intervencije i liječenja kortikosteroidima. U slučaju osipa 3. ili višeg stupnja ili osipa 1. ili 2. stupnja koji se pogoršava treba razmotriti i primjenu peroralnih steroida. U slučaju kožnih reakcija koje ne uključuju osip može se razmotriti prilagodba doze (vidjeti Tablicu 6). U slučaju kožnih reakcija i poremećaja noktiju potrebno je odgoditi liječenje lijekom TALVEY, ovisno o težini događaja, te slijediti smjernice pojedine zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.2).

Cjepiva

Tijekom liječenja lijekom TALVEY imunosni odgovor na cjepiva može biti smanjen. Nije se ispitivala sigurnost cijepljenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom TALVEY. Cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, za njegova trajanja i još najmanje 4 tjedna po završetku liječenja. Za neočekivano izlaganje lijeku u trudnoći vidjeti dio 4.6.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

U žena reproduktivne dobi treba utvrditi status trudnoće prije početka liječenja lijekom TALVEY. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka TALVEY (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 0,4 mg/ml polisorbata 20. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Talkvetamab uzrokuje otpuštanje citokina (vidjeti dio 5.1), koje može potisnuti aktivnost enzima citokroma P450 (CYP) i potencijalno povećati izloženost supstratima CYP enzima. Očekuje se da je rizik od interakcije između lijekova najveći od početka postupnog povećavanja doze talkvetamaba do 9 dana nakon primjene prve terapijske doze odnosno tijekom i nakon CRS-a (vidjeti dio 4.4). Potrebno je pratiti toksične učinke ili koncentracije lijekova koji su supstrati CYP enzima (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), a kod kojih minimalne promjene koncentracija mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave. Po potrebi treba prilagoditi dozu istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati CYP enzima (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

U žena reproduktivne dobi treba utvrditi status trudnoće prije početka liječenja lijekom TALVEY.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka TALVEY.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka TALVEY u trudnica, kao ni podataka iz ispitivanja na životinjama da bi se ocijenio rizik primjene lijeka TALVEY tijekom trudnoće. Poznato je da ljudska IgG protutijela prolaze kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Stoga talkvetamab može prijeći s majke na plod u razvoju. Nisu poznati učinci lijeka TALVEY na plod u razvoju. Ne preporučuje se primjena lijeka TALVEY u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ako se TALVEY primjenjuje tijekom trudnoće, u novorođenčadi se može očekivati smanjen imunosni odgovor na cjepiva. Stoga cijepljenje novorođenčeta živim cjepivima, kao što je BCG, treba odgoditi dok ono ne navrši 4 tjedna.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se talkvetamab u majčino mlijeko. Zbog toga što nije poznat potencijal za razvoj ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, bolesnicama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja lijekom TALVEY i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Nema podataka o učinku talkvetamaba na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci talkvetamaba na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TALVEY značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućeg razvoja ICANS-a bolesnici koji primaju TALVEY izloženi su riziku od smanjene razine svijesti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju upravljanje vozilima ili strojevima tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze i još 48 sati po njegovu završetku (vidjeti dio 4.2), kao i u slučaju nove pojave bilo kojih neuroloških simptoma, sve dok se oni ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su CRS (77%), disgeuzija (72%), hipogamaglobulinemija (67%), poremećaj noktiju (56%), bol u mišićima i kostima (48%), anemija (47%), umor (43%), smanjenje tjelesne težine (40%), osip (39%), kožni poremećaj (37%), suha usta (36%), neutropenija (35%), pireksija (33%), kseroza (32%), trombocitopenija (30%), infekcija gornjih dišnih putova (29%), limfopenija (27%), disfagija (24%), proljev (25%), pruritus (23%), kašalj (23%), bol (22%), smanjen apetit (22%) i glavobolja (20%).

Ozbiljne nuspojave prijavljene u bolesnika uključivale su CRS (13%), pireksiju (5%), ICANS (3,8%), sepsu (3,8%), COVID-19 (3,2%), bakterijsku infekciju (2,4%), pneumoniju (2,4%), virusnu infekciju (2,4%), neutropeniju (2,1%) i bol (2,1%).

Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su ICANS (1,1%) i smanjenje tjelesne težine (0,9%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost lijeka TALVEY ocjenjivala se u ispitivanju MonumenTAL-1 provedenom u 339 odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom, uključujući bolesnike koji su primali TALVEY prema preporučenom režimu doziranja, neovisno o prethodnoj primjeni terapije koja preusmjerava T-stanice. Medijan trajanja liječenja iznosio je 7,4 (raspon: 0,0 – 32,9) mjeseca.

U Tablici 7 sažeto su prikazane nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali TALVEY. Podaci o sigurnosti primjene lijeka TALVEY također su procijenjeni i u cijeloj liječenoj populaciji (N=501) bez identificiranih dodatnih nuspojava.

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 7: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom TALVEY u ispitivanju MonumenTAL-1 (N=339)

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Kategorija učestalosti	Bilo koji stupanj (%)	3. ili 4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
bakterijska infekcija*	vrlo često	40 (12%)	11 (3,2%)
gljivična infekcija*	vrlo često	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	vrlo često	63 (19%)	10 (2,9%)
infekcija gornjih dišnih putova*	vrlo često	98 (29%)	7 (2,1%)

sepsa ^{*#}	često	15 (4,4%)	14 (4,1%)
pneumonija [*]	često	23 (7%)	11 (3,2%)
virusna infekcija [*]	često	23 (7%)	6 (1,8%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
neutropenija [*]	vrlo često	119 (35%)	103 (30%)
anemija [*]	vrlo često	158 (47%)	99 (29%)
trombocitopenija	vrlo često	101 (30%)	71 (21%)
limfopenija	vrlo često	91 (27%)	83 (25%)
leukopenija	vrlo često	62 (18%)	38 (11%)
krvarenje ¹	često	27 (8%)	5 (1,5%)
febrilna neutropenija	često	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Poremećaji imunološkog sustava			
sindrom otpuštanja citokina	vrlo često	260 (77%)	5 (1,5%)
hipogamaglobulinemija ²	vrlo često	227 (67%)	0
Poremećaji metabolizma i prehrane			
smanjen tek	vrlo često	76 (22%)	4 (1,2%)
hipokalijemija	vrlo često	55 (16%)	12 (3,5%)
hipofosfatemija [*]	vrlo često	49 (15%)	21 (6%)
hipomagnezijemija	vrlo često	35 (11%)	0
Poremećaji živčanog sustava			
sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava [*]	vrlo često	26 (10%)	6 (2,3%)
encefalopatija ³	vrlo često	36 (11%)	0
glavobolja [*]	vrlo često	69 (20%)	2 (0,6%)
poremećaj motoričke funkcije ⁴	vrlo često	38 (11%)	2 (0,6%)
omaglica [*]	vrlo često	42 (12%)	8 (2,4%)
senzorna neuropatija ⁵	vrlo često	34 (10%)	0
ataksija	manje često	1 (0,3%)	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
kašalj [*]	vrlo često	78 (23%)	0
dispneja ^{6#}	vrlo često	39 (12%)	5 (1,5%)
Poremećaji probavnog sustava			
disgeuzija ^{†7}	vrlo često	245 (72%)	0
suha usta [†]	vrlo često	122 (36%)	0
disfagija	vrlo često	82 (24%)	3 (0,9%)
proljev	vrlo često	84 (25%)	4 (1,2%)
stomatitis ⁸	vrlo često	67 (20%)	4 (1,2%)
mučnina	vrlo često	64 (19%)	0
konstipacija	vrlo često	61 (18%)	0
bol u ustima [*]	vrlo često	42 (12%)	0
bol u abdomenu [*]	vrlo često	35 (10%)	1 (0,3%)
povraćanje	vrlo često	34 (10%)	2 (0,6%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
osip [*]	vrlo često	132 (39%)	12 (3,5%)
kožni poremećaj [*]	vrlo često	124 (37%)	0
kseroza ⁹	vrlo često	109 (32%)	0
pruritus	vrlo često	79 (23%)	1 (0,3%)
poremećaj noktiju [*]	vrlo često	191 (56%)	0
sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	često	31 (9%)	0
alopecija	često	30 (9%)	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
bol u mišićima i kostima [*]	vrlo često	164 (48%)	12 (3,5%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor [*]	vrlo često	147 (43%)	12 (3,5%)
smanjenje tjelesne težine	vrlo često	134 (40%)	11 (3,2%)
pireksija [*]	vrlo često	113 (33%)	6 (1,8%)
bol [*]	vrlo često	76 (22%)	7 (2,1%)
edem ¹⁰	vrlo često	59 (17%)	0
reakcija na mjestu injiciranja ¹¹	vrlo često	45 (13%)	0

zimica	vrlo često	39 (12%)	1 (0,3%)
Pretrage			
snižene vrijednosti fibrinogena	vrlo često	52 (15%)	12 (3,5%)
produljenje APTV-a	vrlo često	49 (15%)	0
povišene vrijednosti transaminaza ¹²	vrlo često	48 (14%)	12 (3,5%)
povišene vrijednosti INR-a	vrlo često	47 (14%)	1 (0,3%)
povišene vrijednosti gama-glutamyltransferaze	vrlo često	36 (11%)	16 (4,7%)

Nuspojave su prijavljene prema verziji 24.0 Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

‡ Prema verziji 4.03 CTCAE kriterija, za disgeuziju je maksimalan stupanj toksičnosti 2. stupanj, a za suha usta 3. stupanj.

* Skupni pojam

Uključuje događaj(e) sa smrtnim ishodom

1 Krvarenje uključuje: konjunktivalno krvarenje, epistaksu, hematom, hematuriju, krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta, periorbitalno krvarenje, petehije, rektalno krvarenje, subduralni hematom i vaginalnu hemoragiju

2 Hipogamaglobulinemija uključuje: hipogamaglobulinemiju i/ili laboratorijske razine IgG-a < 500 mg/dl nakon liječenja talkvetamabom.

3 Encefalopatija uključuje: agitaciju, amneziju, afaziju, bradifreniju, konfuziju, delirij, dezorijentiranost, encefalopatiju, halucinacije, letargiju, poremećaj pamćenja, nemir, poremećaj spavanja i somnolenciju.

4 Poremećaj motoričke funkcije uključuje: disgrafiju, disfoniju, poremećaj hoda, mišićne grčeve, mišićnu slabost i tremor.

5 Senzorna neuropatija uključuje: dizesteziiju, hipoesteziiju, oralnu hipoesteziiju, neuralgiju, perifernu senzornu neuropatiju, išijas i vestibularni neuritis.

6 Dispneja uključuje: akutno zatajenje dišnog sustava, dispneju, dispneju pri naporu, zatajenje disanja i tahipneju.

7 Disgeuzija uključuje: ageuziju, disgeuziju, hipogeuziju i poremećaj osjeta okusa.

8 Stomatitis uključuje: heilitis, glositis, glosodiniiju, ulceracije u ustima, nelagodu u ustima, eritem sluznice usta, bol u ustima, stomatitis, oticanje jezika, nelagodu u jeziku, eritem jezika, edem jezika i ulceracije jezika.

9 Kseroza uključuje: suhe oči, suhu kožu i kserozu.

10 Edem uključuje: zadržavanje tekućine, oticanje desni, hipervolemiju, oticanje zglobova, oticanje usana, edem, periferni edem, periorbitalni edem, periferno oticanje i oticanje.

11 Reakcija na mjestu injiciranja uključuje: nelagodu na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, upalu na mjestu injiciranja, nadražnost na mjestu injiciranja, plak na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja i reakciju na mjestu injiciranja.

12 Povišene vrijednosti transaminaza uključuju: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze i povišene vrijednosti transaminaza.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

U ispitivanju MonumenTAL-1 (N=339) CRS se javio u 77% bolesnika. Većina je događaja bila 1. ili 2. stupnja težine, a u 1,5% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja. U 31% bolesnika zabilježeno je više od jednog događaja CRS-a. Većina događaja opažena je tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze, i to nakon primjene doze od 0,01 mg/kg (29%), doze od 0,06 mg/kg (44%) i doze od 0,3 mg/kg (za bolesnike liječene svaka 2 tjedna; 33%), odnosno nakon primjene prve terapijske doze (0,4 mg/kg [30%] ili 0,8 mg/kg [12%]). Manje od 4% slučajeva CRS-a zabilježeno je od 5. tjedna nadalje i svi su bili 1. stupnja težine. Medijan vremena do nastupa CRS-a iznosio je 27 sati nakon primjene posljednje doze, 91% događaja nastupilo je unutar 48 sati od posljednje doze, a medijan trajanja događaja iznosio je 17 sati. Za liječenje CRS-a koristili su se tocilizumab u 39% slučajeva, kortikosteroidi u 5% slučajeva i kombinacija tocilizumaba i kortikosteroida u 3,5% slučajeva. Klinički znakovi i simptomi CRS-a mogu, između ostaloga, uključivati pireksiju (76%), hipotenziju (15%), zimicu (12%), hipoksiju (7%), glavobolju (4,7%), tahikardiju (5%) i povišene vrijednosti transaminaza (aspartat aminotransferaze [1,5%] i alanin aminotransferaze [0,9%]).

Neurološka toksičnost

U ispitivanju MonumenTAL-1 (N=339) neurološka toksičnost prijavljena je u 29% bolesnika koji su primali TALVEY. Slučajevi neurološke toksičnosti bili su 1. stupnja (17%), 2. stupnja (11%) 3. stupnja (2,3%) ili 4. stupnja (0,3%). Najčešće prijavljena neurološka toksičnost bila je glavobolja (9%).

Podaci o ICANS-u prikupljali su se samo u fazi 2 ispitivanja MonumenTAL-1. Od 265 bolesnika koji su sudjelovali u fazi 2, ICANS se javio kod njih 9,8% (n=26). Većina je događaja bila 1. ili 2. stupnja težine, a u 2,3% bolesnika zabilježeni su događaji 3. i 4. stupnja. Najčešće prijavljene kliničke manifestacije ICANS-a bile su konfuzija (3,8%), dezorijentiranost (1,9%), somnolencija (1,9%) i

smanjena razina svijesti (1,9%). U 68% slučajeva ICANS se javio istodobno s CRS-om (za trajanja CRS-a ili unutar 7 dana od njegova povlačenja). U 3% bolesnika zabilježeno je više od jednog događaja ICANS-a. Nadalje, u ispitivanju MonumenTAL-1 prijavljen je jedan slučaj ICANS-a sa smrtnim ishodom. U većine se bolesnika ICANS javio tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze, i to nakon primjene doze od 0,01 mg/kg i doze od 0,06 mg/kg, odnosno nakon prve terapijske doze (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (3% za svaku dozu). Medijan vremena do nastupa ICANS-a iznosio je 28 sati nakon primjene posljednje doze, 68% događaja nastupilo je unutar 48 sati od posljednje doze, 32% događaja nastupilo je nakon 48 sati, a medijan trajanja ICANS-a iznosio je 9 sati.

Oralna toksičnost

U ispitivanju MonumenTAL-1 (N=339) 78% bolesnika doživjelo je događaj 1. ili 2. stupnja, a njih 2% događaj 3. stupnja. Prijavljeni događaji oralne toksičnosti uključivali su disgeuziju, suha usta, disfagiju i stomatitis.

Ozbiljne infekcije

U ispitivanju MonumenTAL-1 (N=339) 19% bolesnika imalo je infekcije 3. ili 4. stupnja, a u 1,5% bolesnika javile su se smrtonosne infekcije – pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19, gljivična sepsa, infekcija i septički šok. Najčešće prijavljena ($\geq 2\%$) infekcija 3. ili 4. stupnja bila je pneumonija. U 1% bolesnika opažena je febrilna neutropenija, koja je u 1,2% njih bila ozbiljna. Vidjeti dio 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

Hipogamaglobulinemija

Nakon početka ispitivanja vrijednosti IgG-a < 500 mg/dl koje ukazuju na hipogamaglobulinemiju prijavljene su u 64% bolesnika liječenih talkvetamabom u dozi od 0,4 mg/kg jedanput tjedno, 66% onih liječenih dozom od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna i 71% onih koji su prethodno primali terapiju koja preusmjerava T-stanice (vidjeti dio 4.4).

Kožne reakcije

U ispitivanju MonumenTAL-1 (N=339) većina slučajeva osipa bila je 1. ili 2. stupnja težine, a u 3,5% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja. Medijan vremena od primjene prve terapijske doze do nastupa osipa iznosio je 22 dana. Većina kožnih toksičnosti koje nisu uključivale osip bila je 1. ili 2. stupnja težine, a u 0,3% bolesnika zabilježen je pruritus 3. stupnja. U 56% bolesnika javili su se poremećaji noktiju, koji su bili 1. ili 2. stupnja težine. Vidjeti dio 4.4 za smjernice za liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Nije utvrđena maksimalna podnošljiva doza talkvetamaba. U kliničkim su se ispitivanjima primjenjivale doze do 1,2 mg/kg jedanput svaka 2 tjedna odnosno 1,6 mg/kg jedanput mjesečno.

Liječenje

U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i treba odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostala monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX29

Mehanizam djelovanja

Talkvetamab je bispecifično IgG4-PAA (imunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin) protutijelo usmjereno na GPRC5D i receptor CD3 na T-stanicama.

Talkvetamab pospešuje citotoksičnost posredovanu T-stanicama tako što privlači T-stanice koje eksprimiraju CD3 do stanica koje eksprimiraju GPRC5D. To dovodi do aktivacije T-stanica i posljedične lize stanica koje eksprimiraju GPRC5D u procesu posredovanom izlučenim perforinom i raznim granzimima pohranjenima u sekrecijskim mjehurićima citotoksičnih T-stanica. Na temelju ekspresije GPRC5D na plazma stanicama, koja je minimalna ili potpuno izostaje na B-stanicama i prekursorima B-stanica, talkvetamab ciljano djeluje specifično na stanice multiplog mijeloma.

Farmakodinamički učinci

Unutar prvog mjeseca liječenja talkvetamabom opažene su aktivacija i preraspodjela T-stanica te indukcija citokina u serumu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka TALVEY u monoterapiji ocjenjivala se u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom (MonumenTAL-1). U to su ispitivanje bili uključeni bolesnici koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i monoklonsko protutijelo na CD38. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su u protekla 3 mjeseca primili terapiju koja preusmjerava T-stanice, oni koji su doživjeli CRS 3. ili višeg stupnja povezan s bilo kojom terapijom koja preusmjerava T-stanice, bolesnici koji su se u proteklih 6 mjeseci podvrgnuli alogenom presađivanju matičnih stanica, koji su se u protekla 3 mjeseca podvrgnuli autolognom presađivanju matičnih stanica ili koji su u proteklih 6 mjeseci doživjeli moždani udar ili napadaj, kao ni bolesnici sa zahvaćenošću središnjeg živčanog sustava (SŽS) ili kliničkim znakovima zahvaćenosti moždanih ovojnica multiplim mijelomom, bolesnici s leukemijom plazma stanica, sindromom POEMS, primarnom amiloidozom lakih lanaca i aktivnom ili dokumentiranom prethodnom autoimunom bolešću, uz izuzetak vitiliga, pedijatrijskog atopijskog dermatitisa koji se povukao te prethodnom Gravesovom bolešću koja je bila eutireoidna na temelju kliničkih simptoma i laboratorijskih pretraga. Bolesnici su primali TALVEY supkutano u dozi od 0,4 mg/kg jedanput tjedno nakon dviju titracijskih doza (0,01 i 0,06 mg/kg) u prvom tjednu liječenja odnosno TALVEY supkutano u dozi od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna nakon triju titracijskih doza (0,01, 0,06 i 0,3 mg/kg). Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici su bili hospitalizirani radi praćenja tijekom najmanje 48 sati nakon primjene svake doze lijeka TALVEY tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze.

Među 143 bolesnika liječena lijekom TALVEY u dozi od 0,4 mg/kg jedanput tjedno koja prethodno nisu primala terapiju koja preusmjerava T-stanice medijan dobi iznosio je 67 (raspon: 46 – 86) godina, 55% bolesnika činili su muškarci, 90% bijelci, a 8% crnci ili Afroamerikanci. Bolesnici su prethodno primili medijan od 5 (raspon: 2 – 13) terapija, a njih 78% prethodno se podvrgnulo autolognom presađivanju matičnih stanica. Devedeset i četiri posto (94%) bolesnika bilo je refraktorno na posljednju primljenu terapiju, a njih 74% bilo je refraktorno na inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38. Među 132 bolesnika za koja su bili dostupni podaci o početnom citogenetskom riziku, 31% njih imalo je faktore visokog citogenetskog rizika (prisutnost t(4;14), t(14;16) i/ili del(17p)). Dvadeset i tri posto (23%) bolesnika imalo je ekstramedularne plazmocitome.

Među 145 bolesnika liječenih lijekom TALVEY u dozi od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna koji prethodno nisu primali terapiju koja preusmjerava T-stanice medijan dobi iznosio je 67 (raspon: 38 – 84) godina, 57% bolesnika činili su muškarci, 86% bijelci, a 6% crnci ili Afroamerikanci. Bolesnici su prethodno primili medijan od 5 (raspon: 2 – 17) terapija, a njih 79% prethodno se podvrgnulo autolognom presađivanju matičnih stanica. Devedeset i četiri posto (94%) bolesnika bilo je refraktorno na posljednju primljenu terapiju, a njih 69% bilo je refraktorno na inhibitor proteasoma, imunomodulacijski lijek i protutijelo na CD38. Među 128 bolesnika za koje su bili dostupni podaci o početnom citogenetskom riziku, 29% njih imalo je faktore visokog citogenetskog rizika (prisutnost t(4:14), t(14:16) i/ili del(17p)). Dvadeset i šest posto (26%) bolesnika imalo je ekstramedularne plazmocitome.

Rezultati za djelotvornost temeljili su se na stopi ukupnog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju kriterija Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG). Medijan trajanja praćenja među bolesnicima koji su primali TALVEY u dozi od 0,4 mg/kg jedanput tjedno iznosio je 18,8 mjeseci, a procjenjuje se da je u 51,5% bolesnika koji su odgovorili na liječenje odgovor ostao održan tijekom najmanje 9 mjeseci.

Tablica 8: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY1001 (MonumenTAL-1) u bolesnika koji su primali TALVEY u dozi od 0,4 mg/kg jedanput tjedno

	0,4 mg/kg jedanput tjedno^a (N=143)
Stopa ukupnog odgovora (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Strog potpuni odgovor (sCR)	23,8%
Potpuni odgovor (CR)	9,8%
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	25,9%
Djelomični odgovor (PR)	14,7%
Trajanje odgovora	
Broj bolesnika s odgovorom	106
Medijan trajanja odgovora (95% CI) (mjeseci)	9,5 (6,7; 13,3)
Vrijeme do prvog odgovora	
Broj bolesnika s odgovorom	106
Medijan (raspon) (mjeseci)	1,2 (0,2; 10,9)
Stopa negativnog nalaza na MRD^a	
Stopa negativnog nalaza na MRD u svih liječenih bolesnika, n (%)	44 (30,8%)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Stopa negativnog nalaza na MRD ^b u bolesnika koji su postigli CR ili sCR	
Broj bolesnika koji su postigli potpuni ili bolji odgovor	N=48
Stopa negativnog nalaza na MRD, n (%)	26 (54,2%)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; MRD (engl. *minimal residual disease*) = minimalna rezidualna bolest

^a Stopa negativnog nalaza na MRD definira se kao udio sudionika koji su postigli negativan status MRD-a (pri graničnoj vrijednosti od 10^{-5}) u bilo kojoj vremenskoj točki nakon primjene početne doze, a prije progresije bolesti ili uvođenja sljedeće terapije za melanom.

^b U obzir su se uzimale samo ocjene MRD-a (granična vrijednost za testiranje: 10^{-5}) provedene unutar 3 mjeseca od postizanja potpunog odgovora/strogog potpunog odgovora do smrti/progresije bolesti/sljedeće terapije (isključive).

Medijan trajanja praćenja među bolesnicima koji su primali TALVEY u dozi od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna iznosio je 12,7 mjeseci, a procjenjuje se da je u 76,3% bolesnika koji su odgovorili na liječenje odgovor ostao održan tijekom najmanje 9 mjeseci.

Tablica 9: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY1001 (MonumenTAL-1) u bolesnika koji su primali TALVEY u dozi od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna

	0,8 mg/kg svaka 2 tjedna^a (N=145)
Stopa ukupnog odgovora (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Strog potpuni odgovor (sCR)	29,7%

Potpuni odgovor (CR)	9,0%
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	22,1%
Djelomični odgovor (PR)	11,0%
Trajanje odgovora	
Broj bolesnika s odgovorom	104
Medijan trajanja odgovora (95% CI) (mjeseci)	NP (13,0; NP)
Vrijeme do prvog odgovora	
Broj bolesnika s odgovorom	104
Medijan (raspon) (mjeseci)	1,3 (0,2; 9,2)
Stopa negativnog nalaza na MRD^a	
Stopa negativnog nalaza na MRD u svih liječenih bolesnika, n (%)	43 (29,7%)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Stopa negativnog nalaza na MRD ^b u bolesnika koji su postigli CR ili sCR	
Broj bolesnika koji su postigli potpuni ili bolji odgovor	N=56
Stopa negativnog nalaza na MRD, n (%)	24 (42,9%)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI = interval pouzdanosti; MRD = minimalna rezidualna bolest; NP = ne može se procijeniti

^a Stopa negativnog nalaza na MRD definira se kao udio sudionika koji su postigli negativan status MRD-a (pri graničnoj vrijednosti od 10^{-5}) u bilo kojoj vremenskoj točki nakon primjene početne doze, a prije progresije bolesti ili uvođenja sljedeće terapije za melanom.

^b U obzir su se uzimale samo ocjene MRD-a (granična vrijednost za testiranje: 10^{-5}) provedene unutar 3 mjeseca od postizanja potpunog odgovora/strogog potpunog odgovora do smrti/progresije bolesti/sljedeće terapije (isključive).

Rezultati za ORR bili su dosljedni u svim unaprijed specificiranim podskupinama, uključujući podskupine prema broju prethodnih linija liječenja, refraktornosti na prethodnu terapiju i citogenetskom riziku na početku ispitivanja.

Imunogenost

U ispitivanju MonumenTAL-1, 363 bolesnika koji su primali monoterapiju talkvetamabom supkutano u dozi od 0,4 mg/kg jedanput tjedno ili 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna, s ili bez prethodne terapije koja preusmjerava T-stanice, ocijenjeno je radi utvrđivanja prisutnosti protutijela na talkvetamab. Nakon liječenja dozom od 0,4 mg/kg jedanput tjedno ili 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna, protutijela na talkvetamab razvila su se u 130 od 363 bolesnika (35,8%). Incidencija neutralizirajućih protutijela na talkvetamab nastalih tijekom liječenja bila je 18,2% (66/363).

Nije bilo klinički značajnog utjecaja protutijela na talkvetamab na farmakokinetiku, sigurnost ili učinkovitost talkvetamaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TALVEY u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Doza od 0,4 mg/kg jedanput tjedno

Nakon supkutane primjene doza u rasponu od 0,005 do 0,8 mg/kg jedanput tjedno (doza koja iznosi 0,0125 – 2 puta preporučene doze od 0,4 mg/kg jedanput tjedno) farmakokinetika talkvetamaba bila je približno proporcionalna dozi. Srednja vrijednost omjera akumulacije između 1. i 7. doze talkvetamaba od 0,4 mg/kg jedanput tjedno iznosila je 3,9 puta za C_{max} i 4,5 puta za AUC_{tau} .

U Tablici 10 prikazani su farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primjene 1. i 7. preporučene doze od 0,4 mg/kg jedanput tjedno.

Tablica 10: Farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primjene prve i sedme preporučene doze (0,4 mg/kg jedanput tjedno) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u ispitivanju MonumenTAL-1

Farmakokinetički parametri	1. doza od 0,4 mg/kg	7. doza od 0,4 mg/kg
$t_{\max}$ (dani)	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)

$T_{\max}$ = vrijeme do postizanja $C_{\max}$; $C_{\max}$ = maksimalna opažena serumna koncentracija talkvetamaba; C_{trough} = opažena serumna koncentracija talkvetamaba prije primjene sljedeće doze; AUC_{tau} = površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme tijekom 1-tjednog intervala primjene. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardno odstupanje, uz izuzetak $T_{\max}$, koji je prikazan kao medijan (minimum - maksimum).

Doza od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna

Nakon supkutane primjene doza u rasponu 0,8 mg/kg do 1,2 mg/kg svaka 2 tjedna (doza koja iznosi 1,0 – 1,5 puta preporučene doze od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna) farmakokinetika talkvetamaba bila je približno proporcionalna dozi. Srednja vrijednost omjera akumulacije između 1. i 5. doze talkvetamaba od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna iznosila je 2,3 puta za $C_{\max}$ i 2,2 puta za AUC_{tau} .

U Tablici 11 prikazani su farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primjene 1. i 5. preporučene doze održavanja od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna.

Tablica 11: Farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primjene prve i pete preporučene doze (0,8 mg/kg svaka 2 tjedna) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u ispitivanju MonumenTAL-1

Farmakokinetički parametri	1. doza od 0,8 mg/kg	5. doza od 0,8 mg/kg
$t_{\max}$ (dani)	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)

$T_{\max}$ = vrijeme do postizanja $C_{\max}$; $C_{\max}$ = maksimalna opažena serumna koncentracija talkvetamaba; C_{trough} = opažena serumna koncentracija talkvetamaba prije primjene sljedeće doze; AUC_{tau} = površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme tijekom 2-tjednog intervala primjene. Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardno odstupanje, uz izuzetak $T_{\max}$, koji je prikazan kao medijan (minimum - maksimum).

Apsorpcija

Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, uobičajena vrijednost bioraspoloživosti talkvetamaba iznosila je 62% nakon supkutane u odnosu na intravensku primjenu.

Kod primjene doze od 0,4 mg/kg jedanput tjedno, medijan (raspon) $T_{\max}$ talkvetamaba iznosio je 3 (1 – 8) dana nakon 1. terapijske doze i 2 (1 – 6) dana nakon 7. terapijske doze.

Kod primjene doze od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna, medijan (raspon) $T_{\max}$ talkvetamaba iznosio je 3 (2 – 14) dana nakon 1. terapijske doze i 3 (1 – 8) dana nakon 5. terapijske doze.

Distribucija

Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, uobičajena vrijednost volumena distribucije iznosila je 4,3 l (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]: 22%) za središnji odjeljak i 5,8 l (CV: 83%) za periferni odjeljak.

Eliminacija

Talkvetamab je pokazao linearan vremenski neovisan i vremenski ovisan klirens. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu i *post hoc* parametrima zabilježenima u sudionika koji su primali supkutane doze (N=392), medijan ukupnog klirensa iznosio je 1,64 l na dan na početku liječenja i 0,80 l na dan u stanju dinamičke ravnoteže. Vremenski ovisan klirens činio je 48,8% ukupnog klirensa na početku liječenja, a zatim se eksponencijalno smanjivao do vrijednosti < 5% oko približno 16. tjedna. Profil koncentracije lijeka kroz vrijeme dosegnuo bi u 16. tjednu 90% koncentracije karakteristične za stanje dinamičke ravnoteže i uz dozu od 0,4 mg/kg jedanput tjedno i uz onu od 0,8 mg/kg svaka 2 tjedna. Medijan terminalnog poluvijeka iznosio je 7,65 dana na početku liječenja i 12,2 dana u stanju dinamičke ravnoteže.

Posebne populacije

Populaciju obuhvaćenu farmakokinetičkom analizom činilo je 86% bijelaca (n=424), 9% crnaca (n=43), 2,2% Azijaca (n=11) i 2,8% pripadnika drugih rasa (n=14). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa ili etničko porijeklo, spol i tjelesna težina (raspon: 40 – 143 kg) nisu u klinički značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetiku talkvetamaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka TALVEY nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≤ 17 godina.

Starije osobe

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da dob (33 – 86 godina) nije utjecala na farmakokinetiku talkvetamaba. Dostupni su samo ograničeni podaci za bolesnike u dobi od ≥ 85 godina (vidjeti Tablicu 12).

Tablica 12: Udio starijih ispitanika u farmakokinetičkim ispitivanjima talkvetamaba

	Dob od 65 – 74 godine (broj starijih ispitanika/ ukupan broj ispitanika)	Dob od 75 – 84 godine (broj starijih ispitanika/ ukupan broj ispitanika)	Dob od ≥ 85 godina (broj starijih ispitanika/ ukupan broj ispitanika)
Farmakokinetička ispitivanja	181/492	73/492	1/492

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja talkvetamaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje bubrežne funkcije (60 ml/min ≤ apsolutna brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 90 ml/min) ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije (30 ml/min ≤ apsolutna GFR < 60 ml/min) nisu u značajnoj mjeri utjecali na farmakokinetiku talkvetamaba. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna ispitivanja talkvetamaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Prema NCI klasifikaciji, rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje jetrene funkcije (ukupan bilirubin od > 1 do 1,5 puta iznad gornje granice normale [GGN] i bilo koja vrijednost aspartat aminotransferaze [AST] ili ukupan bilirubin ≤ GGN i AST > GGN) nije u

značajnoj mjeri utjecalo na farmakokinetiku talkvetamaba. Dostupni su samo ograničeni podaci (n=2) o primjeni u sudionika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, a nema dostupnih podataka o primjeni u sudionika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivana molekula dobro se podnosila u ispitivanjima opće toksičnosti provedenima na makaki majmunima, no rezultati tih ispitivanja na zdravim majmunima primjenjivi su samo u ograničenoj mjeri na bolesnike s multiplim mijelomom.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni ili genotoksični potencijal talkvetamaba.

Reproduktivna toksičnost i plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili učinci talkvetamaba na reprodukciju i razvoj ploda. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenili učinci talkvetamaba na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat dihidrat
ledena acetatna kiselina (E260)
polisorbat 20 (E432)
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Pripremljena štrcaljka

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a zatim još do 24 sata na temperaturi od 15 °C do 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika. Lijek u primjeni ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako priprema nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Lijek treba baciti ako se čuvao dulje od 24 sata u hladnjaku ili dulje od 24 sata na sobnoj temperaturi.

Pripremljenu štrcaljku treba čuvati zaštićenu od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

TALVEY 2 mg/ml otopina za injekciju

1,5 ml otopine za injekciju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim prstenom sa svjetlozelenom *flip-off* kapicom, koja sadrži 3 mg talkvetamaba.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

TALVEY 40 mg/ml otopina za injekciju

1 ml otopine za injekciju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s ljubičastom *flip-off* kapicom, koja sadrži 40 mg talkvetamaba.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice s lijekom TALVEY sadrže otopinu za injekciju koja je spremna za uporabu i ne zahtijeva razrjeđivanje prije primjene.

Bočice s različitim koncentracijama lijeka TALVEY ne smiju se kombinirati da bi se dobila terapijska doza.

Pri pripremi i primjeni lijeka TALVEY treba koristiti aseptičku tehniku.

Priprema lijeka TALVEY

- Za pripremu lijeka TALVEY pogledajte referentne tablice u nastavku.
 - Koristite Tablicu 13 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,01 mg/kg iz bočice s lijekom TALVEY 2 mg/ml.

Tablica 13: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) za primjenu 1. titracijske doze (0,01 mg/kg)

	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
Doza od 0,01 mg/kg	35 – 39	0,38	0,19	1
	40 – 45	0,42	0,21	1
	46 – 55	0,5	0,25	1
	56 – 65	0,6	0,3	1
	66 – 75	0,7	0,35	1
	76 – 85	0,8	0,4	1
	86 – 95	0,9	0,45	1
	96 – 105	1,0	0,5	1
	106 – 115	1,1	0,55	1
	116 – 125	1,2	0,6	1
	126 – 135	1,3	0,65	1
	136 – 145	1,4	0,7	1
	146 – 155	1,5	0,75	1
	156 – 160	1,6	0,8	1

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tablicu 14 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,06 mg/kg iz bočice s lijekom TALVEY 2 mg/ml.

Tablica 14: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) za primjenu 2. titracijske doze (0,06 mg/kg)

Doza od 0,06 mg/kg	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 – 39	2,2	1,1	1
	40 – 45	2,6	1,3	1
	46 – 55	3	1,5	1
	56 – 65	3,6	1,8	2
	66 – 75	4,2	2,1	2
	76 – 85	4,8	2,4	2
	86 – 95	5,4	2,7	2
	96 – 105	6	3	2
	106 – 115	6,6	3,3	3
	116 – 125	7,2	3,6	3
	126 – 135	7,8	3,9	3
	136 – 145	8,4	4,2	3
	146 – 155	9	4,5	3
	156 – 160	9,6	4,8	4

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tablicu 15 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,4 mg/kg iz bočice s lijekom TALVEY 40 mg/ml.

Tablica 15: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 40 mg/ml za primjenu 3. titracijske doze (0,4 mg/kg) i razdoblje liječenja (0,4 mg/kg) prema rasporedu primjene jedanput tjedno

Doza od 0,4 mg/kg	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,0 ml)
	35 – 39	14,8	0,37	1
	40 – 45	16	0,4	1
	46 – 55	20	0,5	1
	56 – 65	24	0,6	1
	66 – 75	28	0,7	1
	76 – 85	32	0,8	1
	86 – 95	36	0,9	1
	96 – 105	40	1	1
	106 – 115	44	1,1	2
	116 – 125	48	1,2	2
	126 – 135	52	1,3	2
	136 – 145	56	1,4	2
	146 – 155	60	1,5	2
	156 – 160	64	1,6	2

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tablicu 16 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,8 mg/kg iz bočice s lijekom TALVEY 40 mg/ml.

Tablica 16: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 40 mg/ml za razdoblje liječenja (0,8 mg/kg) prema rasporedu primjene svaka 2 tjedna

Doza od 0,8 mg/kg	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,0 ml)
	35 – 39	29,6	0,74	1
	40 – 45	34	0,85	1
	46 – 55	40	1	1
	56 – 65	48	1,2	2
	66 – 75	56	1,4	2
	76 – 85	64	1,6	2
	86 – 95	72	1,8	2
	96 – 105	80	2	2
	106 – 115	88	2,2	3
	116 – 125	96	2,4	3
	126 – 135	104	2,6	3
	136 – 145	112	2,8	3
	146 – 155	120	3	3
	156 – 160	128	3,2	4

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Provjerite je li TALVEY otopina za injekciju bezbojna do svjetložuta. Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži strane čestice.
- Izvadite bočicu s lijekom TALVEY odgovarajuće jačine iz hladnjaka (2 °C – 8 °C) i pričekajte najmanje 15 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu (15 °C – 30 °C). Nemojte zagrijavati bočicu s lijekom TALVEY ni na koji drugi način.
- Nakon što se ugrije na sobnu temperaturu, nježno vrtite bočicu približno 10 sekundi da biste promiješali njezin sadržaj. Nemojte je tresti.
- Koristeći iglu za prijenos lijeka uvucite potreban volumen lijeka TALVEY za injekciju iz bočice(a) u štrcaljku odgovarajuće veličine.
 - Volumen jedne injekcije ne smije biti veći od 2,0 ml. Doze koje zahtijevaju primjenu volumena većeg od 2,0 ml podjednako podijelite u više štrcaljki.
- TALVEY je kompatibilan s iglama za injekciju od nehrđajućeg čelika i štrcaljkama načinjenima od polipropilena ili polikarbonata.
- Iglu za prijenos lijeka zamijenite iglom za injekciju odgovarajuće veličine.
- Ako ste pripremljenu štrcaljku čuvali u hladnjaku, prije primjene lijeka pričekajte da se otopina ugrije na sobnu temperaturu.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. kolovoza 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je TALVEY stavljen u promet svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će koristiti talkvetamab imaju pristup/dobiju Karticu za bolesnika koja će sadržavati informacije i objasniti rizike vezane uz CRS i neurološke toksičnosti, uključujući ICANS. Kartica za bolesnika uključuje i upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika da bolesnik prima talkvetamab.

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće važne poruke:

- opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- opis situacija u kojima treba odmah zatražiti liječničku pomoć ili pozvati hitnu službu u slučaju razvoja znakova i simptoma koji ukazuju na CRS ili neurološku toksičnost, uključujući ICANS
- podsjetnik da bolesnici trebaju ostati u blizini zdravstvene ustanove tijekom 48 sati nakon primjene svih doza tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze
- kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Prije stavljanja talkvetamaba u promet, u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala s nacionalnim nadležnim tijelom.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se talkvetamab stavlja u promet, svim zdravstvenim radnicima za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati talkvetamab, bude osiguran medicinski edukacijski materijal kako bi se:

- osigurala svijest o riziku za neurološku toksičnost, uključujući ICANS, i preporuke za smanjenje rizika, uključujući informacije o uočenoj učestalosti, ozbiljnosti i vremenu do razvoja istog u bolesnika koji su liječeni talkvetamabom
- olakšalo prepoznavanje neurološke toksičnosti uključujući ICANS
- olakšalo liječenje neurološke toksičnosti uključujući ICANS
- olakšalo praćenje neurološke toksičnosti uključujući ICANS
- osiguralo odgovarajuće i prikladno prijavljivanje nuspojava

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost talkvetamaba koji je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulacijski lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38, a kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon posljednje terapije, nositelj odobrenja dostavit će rezultate ispitivanja 64407564MMY3002, randomiziranog ispitivanja faze 3 u kojem se s.c. talkvetamab u kombinaciji sa s.c. daratumumabom i pomalidomidom (Tal-DP) ili s.c. talkvetamab u kombinaciji sa s.c. daratumumabom (Tal-D) uspoređuju sa s.c. daratumumabom, pomalidomidom i deksametazonom (DPd) u sudionika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom.	Travanj 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (2 mg/ml)****1. NAZIV LIJEKA**

TALVEY 2 mg/ml otopina za injekciju
talkvetamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 1,5 ml sadrži 3 mg talkvetamaba (2 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat dihidrat, ledena acetatna kiselina, polisorbat 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
3 mg/1,5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1748/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA (2 mg/ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TALVEY 2 mg/ml injekcija
talkvetamab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 mg/1,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (40 mg/ml)****1. NAZIV LIJEKA**

TALVEY 40 mg/ml otopina za injekciju
talkvetamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 1 ml sadrži 40 mg talkvetamaba (40 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat dihidrat, ledena acetatna kiselina, polisorbat 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
40 mg/1 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1748/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA (40 mg/ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Talvey 2 mg/ml otopina za injekciju Talvey 40 mg/ml otopina za injekciju talkvetamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Talvey i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Talvey
3. Kako se Talvey primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Talvey
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Talvey i za što se koristi

Talvey je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar talkvetamab. Talkvetamab je protutijelo, vrsta proteina koji prepoznaje specifična ciljna mjesta u tijelu i veže se za njih. Oblikovan je tako da se veže za receptor sparen s G proteinom, razred C, skupina 5, član D (engl. *G protein-coupled receptor family C group 5 member D*, GPRC5D) koji se nalazi na tumorskim stanicama multiplog mijeloma i za diferencijacijsku skupinu 3 (engl. *cluster of differentiation 3*, CD3), protein koji se nalazi na T-stanicama imunskog sustava. T-stanice imunskog sustava su dio prirodne obrane tijela i pomažu u zaštiti tijela od infekcija. One također mogu uništiti stanice raka. Kada se ovaj lijek vezuje za te stanice, on približi tumorske stanice i T-stanice imunskog sustava. To potiče T-stanice imunskog sustava da unište tumorske stanice multiplog mijeloma.

Talvey se koristi za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom, rakom koštane srži. Koristi se za liječenje bolesnika koji su prethodno primili najmanje tri druge terapije koje nisu djelovale ili su prestale djelovati.

2. Što morate znati prije nego što primite Talvey

Ne smijete primiti Talvey

- ako ste alergični na talkvetamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte primiti Talvey ako se navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Talvey.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Talvey.

Ozbiljne nuspojave

Postoje ozbiljne nuspojave koje se mogu pojaviti nakon što počnete uzimati Talvey. Morate odmah obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru ako se to dogodi jer one mogu zahtijevati hitnu liječničku pomoć.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećega:

- znakove stanja koje se naziva sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). CRS je ozbiljna reakcija imunskog sustava sa simptomima poput vrućice, niskog krvnog tlaka, zimice, otežanog disanja, umora, glavobolje, ubrzanih otkucaja srca i povišene razine jetrenih enzima u krvi.
- učinke na živčani sustav. Simptomi uključuju smetenost, dezorijentiranost, pospanost, smanjenu pozornost i sposobnost reagiranja, usporeno ili otežano razmišljanje, promjenu u razmišljanju ili smanjenu razinu svijesti, zbunjenost, poteškoće u govoru i razumijevanju govora. Neki od njih mogu biti znakovi ozbiljne reakcije imunskog sustava koja se zove sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).
- tegobe s usnom šupljinom, kao što su gubitak osjeta okusa, suha usta, otežano gutanje i upala sluznice usne šupljine.
- kožne tegobe poput osipa, crvenila i tegobe s noktima.
- osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtavica, grlobolja ili čirevi u ustima mogu biti znakovi infekcije.

Talvey i cjepiva

Ako ste nedavno primili ili planirate primiti cjepivo, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vam se primijeni Talvey. Moguće je da Vaš imunski sustav (prirodna obrana tijela) neće tako dobro odgovoriti na cijepljenje dok uzimate ovaj lijek.

Ne smijete primiti živa cjepiva, određenu vrstu cjepiva, od najmanje 4 tjedna prije početka liječenja lijekom Talvey do najmanje 4 tjedna nakon primjene posljednje doze.

Pretrage i pregledi

Prije nego što Vam se primijeni Talvey liječnik će provjeriti Vašu krvnu sliku kako bi provjerio razine različitih krvnih stanica i kako bi provjerio imate li znakove infekcije. Infekcije će se liječiti prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

Nakon što primite Talvey liječnik će Vas pratiti zbog mogućih nuspojava. Također će redovito provjeravati Vašu krvnu sliku jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica i drugih sastavnica krvi kod liječenja ovim lijekom.

Djeca i adolescenti

Talvey ne smiju koristiti djeca ni osobe mlađe od 18 godina jer se nije ispitivao u pripadnika te dobne skupine i nije poznato kako će na njih djelovati.

Drugi lijekovi i Talvey

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta te biljne lijekove.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Trudnoća i kontracepcija

Talvey može prijeći s majke na plod u razvoju. Nisu poznati učinci lijeka Talvey na plod u razvoju i ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Ako postoji mogućnost za trudnoću, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Talvey i još 3 mjeseca po njegovu završetku. Vaš liječnik će provjeriti jeste li trudni prije početka liječenja.

Ako Vaša partnerica zatrudni dok uzimate ovaj lijek, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako ste uzeli ovaj lijek tijekom trudnoće, Vaše novorođenče ne smije biti cijepljeno živim cjepivima dok ne navrši najmanje četiri tjedna.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Talvey u majčino mlijeko. Mogao bi postojati rizik za novorođenčad/dojenčad. Obratite se svom liječniku za savjet prije početka liječenja ovim lijekom. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za Vaše dijete. Ako Vi i Vaš liječnik odlučite prestati s liječenjem ovim lijekom, ne smijete dobiti 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Plodnost

Nema podataka o učinku talkvetamaba na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci talkvetamaba na plodnost mužjaka i ženki.

Upravljanje vozilima i strojevima

U nekih se osoba tijekom liječenja lijekom Talvey mogu javiti umor, omaglica ili smetenost. Nemojte upravljati vozilima i strojevima ni rukovati alatima tijekom najmanje 48 sati nakon primjene prve terapijske doze lijeka Talvey ili u skladu s uputama liječnika.

Talvey sadrži natrij

Talvey sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Talvey sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 0,4 mg/ml polisorbata 20. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se Talvey primjenjuje

Koliko ćete lijeka primiti

Talvey će Vam biti se primijeniti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma. Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete lijeka Talvey primiti. Doza lijeka Talvey ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Talvey se primjenjuje ili jedanput tjedno ili jedanput svaka 2 tjedna, ovisno o dozi i to prema sljedećem rasporedu:

0,4 mg/kg jedanput tjedno:

- Za prvu dozu primit ćete 0,01 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Za drugu dozu, koja će Vam biti primijenjena 2 – 4 dana nakon prve doze, primit ćete 0,06 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Za treću dozu primit ćete „terapijsku dozu” od 0,4 mg po kilogramu tjelesne težine, 2 – 4 dana nakon druge doze.
- Zatim ćete nakon Vaše treće doze nastaviti primiti tu „terapijsku dozu” jedanput tjedno.
- Liječenje će se nastaviti sve dok je za Vas korisna primjena lijeka Talvey.

Nakon svake od prve tri doze liječnik će Vas 2 dana nadzirati zbog moguće pojave nuspojava. Nakon primjene svake od te prve tri doze trebate ostati u blizini zdravstvene ustanove za slučaj da dođe do razvoja nuspojava.

Ako Vam se jave nuspojave nakon bilo koje od prve dvije doze, liječnik može odlučiti pričekati do 7 dana prije nego što vam da sljedeću dozu.

0,8 mg/kg svaka 2 tjedna:

- Za prvu dozu primit ćete 0,01 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Za drugu dozu, koja će Vam biti primijenjena 2 – 4 dana nakon prve doze, primit ćete 0,06 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Za treću dozu, koja će Vam biti primijenjena 2 – 4 dana nakon druge doze, primit ćete 0,4 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Za četvrtu dozu primit ćete, 2 – 4 dana nakon treće doze, „terapijsku dozu” od 0,8 mg po kilogramu tjelesne težine.
- Zatim ćete nakon četvrte doze, nastaviti primati tu „terapijsku dozu” svaka 2 tjedna.
- Liječenje će se nastaviti sve dok je za Vas korisna primjena lijeka Talvey.

Nakon svake od prve četiri doze liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave nuspojava. Činit će to tijekom 2 dana nakon svake doze. Nakon primjene svake od te prve četiri doze trebate ostati u blizini zdravstvene ustanove za slučaj da dođe do razvoja nuspojava.

Ako Vam se jave nuspojave nakon bilo koje od prve tri doze, liječnik može odlučiti pričekati do 7 dana prije nego što Vam primijeni sljedeću dozu.

Odluku o tome hoćete li primati dozu od 0,4 mg/kg jedanput tjedno ili 0,8 mg/kg svaka dva tjedna donijet ćete zajedno sa svojim liječnikom.

Kako se lijek primjenjuje

Talvey će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Lijek se primjenjuje u područje trbuha (abdomena) ili bedra.

Lijekovi koje ćete primati tijekom liječenja lijekom Talvey

Prije prve tri doze lijeka Talvey (ako primete dozu od 0,4 mg/kg tjelesne težine) odnosno prve četiri doze (ako primete dozu od 0,8 mg/kg tjelesne težine) primit ćete lijekove koji pomažu smanjiti vjerojatnost razvoja nuspojava. Ti lijekovi mogu uključivati:

- lijekove za ublažavanje alergijske reakcije (antihistaminike)
- lijekove za smanjenje upale (kortikosteroide)
- lijekove za snižavanje vrućice (kao što je paracetamol)

Te lijekove također možete primiti i prije primjene sljedećih doza lijeka Talvey, ovisno o simptomima koje imate.

Možda ćete primiti i neke druge lijekove, ovisno o Vašim simptomima ili povijesti bolesti.

Ako primite više lijeka Talvey nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. U slučaju da primite previše lijeka (predoziranje) liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

Ako ste zaboravili na termin za primjenu lijeka Talvey

Vrlo je važno da dolazite na sve zakazane termine kako biste bili sigurni da liječenje djeluje. Ako propustite zakazani termin, dogovorite novi što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, koje mogu biti teške ili čak smrtonosne.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (ICANS), ozbiljna reakcija imunskog sustava koja se koja može zahvatiti živčani sustav. Neki od simptoma su:
 - smetenost
 - smanjena pozornost i sposobnost reagiranja ili smanjena razina svijesti
 - dezorijentiranost
 - pospanost
 - nedostatak energije
 - usporeno i otežano razmišljanje
- sindrom otpuštanja citokina (CRS), ozbiljna reakcija imunskog sustava koja može uzrokovati simptome poput:
 - vrućice
 - niskog krvnog tlaka
 - zimice
 - niske razine kisika u krvi
 - glavobolje
 - ubrzanih otkucaja srca
 - povišene razine jetrenih enzima u krvi
- niske razine neutrofila (neutropenija), jedne vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija) koje pridonose zgrušavanju krvi

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave

U nastavku su navedene ostale nuspojave. Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od tih nuspojava.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- tegobe s noktima
- bol u mišićima i kostima (mišićno-koštana bol)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- osjećaj umora
- zimica
- gubitak tjelesne težine
- neuobičajena suhoća kože ili sluznica poput sluznica usta ili očiju (kseroza)
- nizak broj limocita (limfopenija), jedne vrste bijelih krvnih stanica
- poteškoće s izvođenjem pokreta ili kontroliranjem pokreta (motorna disfunkcija)
- omaglica
- oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli (senzorna neuropatija)
- oštećenje ili bolest koja zahvaća moždanu funkciju (encefalopatija)
- proljev
- mučnina
- zatvor
- bol u trbuhu
- povraćanje
- infekcija nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjih dišnih putova)
- svrbež (pruritus)

- smanjen tek
- bol
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niska razina kalija u krvi (hipokalijemija)
- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- niska razina magnezija u krvi (hipomagnezijemija)
- niska razina imunoglobulina, oblika protutijela u krvi (hipogamaglobulinemija), što može povećati vjerojatnost razvoja infekcija
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu (edem)
- nadraženost ili bol na mjestu primjene injekcije
- povišena razina jetrenih enzima u krvi
- bolest COVID-19
- krvne pretrage mogu pokazati da je potrebno više vremena da se krv zgruša (snižene vrijednosti fibrinogena, povećane vrijednosti internacionalnog normiranog omjera (INR-a) i produljenje parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTV-a)
- bakterijska infekcija
- bol u ustima
- gljivična infekcija
- vrućica (pireksija)
- glavobolja
- nedostatak zraka (dispneja)
- kašalj
- tegobe s usnom šupljinom i gutanjem, kao što su promjena osjeta okusa (disgeuzija), suha usta, otežano gutanje (disfagija) i upala sluznice usne šupljine (stomatitis)
- infekcija koja može uzrokovati simptome poput vrućice, zimice, drhtanja, kašlja, nedostatka zraka, ubrzanog disanja i ubrzanih otkucaja srca
- kožne tegobe, uključujući kožni osip

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gubitak kose
- krvarenje koje može biti teško (hemoragija)
- plućna infekcija (pneumonija)
- virusna infekcija
- trovanje krvi (sepsa)
- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofili), uz vrućicu
- crvenilo, oticanje, trnci ili osjećaj pečenja uz pucanje kože na dlanovima i/ili tabanima (sindrom šaka-stopalo)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nemogućnost koordinacije pokreta mišića

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Talvey

Talvey će Vaš liječnik čuvati u bolnici ili klinici. Stoga su sljedeće informacije uglavnom namijenjene zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije uporabe lijeka provjerite sadrži li otopina čestice i je li promijenila boju. Otopina treba biti bezbojna do svjetložuta. Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Talvey sadrži

- Djelatna tvar je talkvetamab. Talvey je dostupan u dvjema različitim jačinama:
 - 2 mg/ml – jedna bočica od 1,5 ml sadrži 3 mg talkvetamaba
 - 40 mg/ml – jedna bočica od 1 ml sadrži 40 mg talkvetamaba
- Drugi sastojci su dinatrijev edetat dihidrat, ledena acetatna kiselina (E260), polisorbit 20 (E432), natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije (pogledajte „Talvey sadrži natrij” u dijelu 2.).

Kako Talvey izgleda i sadržaj pakiranja

Talvey je otopina za injekciju (injekcija), koja je bezbojna do svjetložuta tekućina.

Talvey dolazi u kartonskoj kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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 Μονοπρόσωπη

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

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

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

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bočice s lijekom Talvey sadrže otopinu za injekciju koja je spremna za uporabu i ne zahtijeva razrjeđivanje prije primjene.

Bočice s različitim koncentracijama lijeka Talvey ne smiju se kombinirati da bi se dobila terapijska doza.

Pri pripremi i primjeni lijeka Talvey treba koristiti aseptičku tehniku.

Priprema lijeka Talvey

- Za pripremu lijeka Talvey pogledajte referentne tablice u nastavku.
 - Koristite Tablicu 1 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,01 mg/kg iz bočice s lijekom Talvey 2 mg/ml.

Tablica 1: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) za primjenu 1. titracijske doze (0,01 mg/kg)

Doza od 0,01 mg/kg	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 – 39	0,38	0,19	1
	40 – 45	0,42	0,21	1
	46 – 55	0,5	0,25	1
	56 – 65	0,6	0,3	1
	66 – 75	0,7	0,35	1
	76 – 85	0,8	0,4	1
	86 – 95	0,9	0,45	1
	96 – 105	1,0	0,5	1
	106 – 115	1,1	0,55	1
	116 – 125	1,2	0,6	1
	126 – 135	1,3	0,65	1
	136 – 145	1,4	0,7	1
	146 – 155	1,5	0,75	1
	156 – 160	1,6	0,8	1

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tablicu 2 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,06 mg/kg iz bočice s lijekom Talvey 2 mg/ml.

Tablica 2: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) za primjenu 2. titracijske doze (0,06 mg/kg)

Doza od 0,06 mg/kg	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 – 39	2,2	1,1	1
	40 – 45	2,6	1,3	1
	46 – 55	3	1,5	1
	56 – 65	3,6	1,8	2
	66 – 75	4,2	2,1	2
	76 – 85	4,8	2,4	2
	86 – 95	5,4	2,7	2
	96 – 105	6	3	2
	106 – 115	6,6	3,3	3
	116 – 125	7,2	3,6	3
	126 – 135	7,8	3,9	3
	136 – 145	8,4	4,2	3
	146 – 155	9	4,5	3
	156 – 160	9,6	4,8	4

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tablicu 3 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,4 mg/kg iz bočice s lijekom Talvey 40 mg/ml.

Tablica 3: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 40 mg/ml za primjenu 3. titracijske doze (0,4 mg/kg) i razdoblje liječenja (0,4 mg/kg) prema rasporedu primjene jedanput tjedno

	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,0 ml)
Doza od 0,4 mg/kg	35 – 39	14,8	0,37	1
	40 – 45	16	0,4	1
	46 – 55	20	0,5	1
	56 – 65	24	0,6	1
	66 – 75	28	0,7	1
	76 – 85	32	0,8	1
	86 – 95	36	0,9	1
	96 – 105	40	1	1
	106 – 115	44	1,1	2
	116 – 125	48	1,2	2
	126 – 135	52	1,3	2
	136 – 145	56	1,4	2
	146 – 155	60	1,5	2
	156 – 160	64	1,6	2

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tablicu 4 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na temelju bolesnikove stvarne tjelesne težine za primjenu doze od 0,8 mg/kg iz bočice s lijekom Talvey 40 mg/ml.

Tablica 4: Volumen injekcije kod uporabe bočice lijeka TALVEY 40 mg/ml za razdoblje liječenja (0,8 mg/kg) prema rasporedu primjene svaka 2 tjedna

	Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,0 ml)
Doza od 0,8 mg/kg	35 – 39	29,6	0,74	1
	40 – 45	34	0,85	1
	46 – 55	40	1	1
	56 – 65	48	1,2	2
	66 – 75	56	1,4	2
	76 – 85	64	1,6	2
	86 – 95	72	1,8	2
	96 – 105	80	2	2
	106 – 115	88	2,2	3
	116 – 125	96	2,4	3
	126 – 135	104	2,6	3
	136 – 145	112	2,8	3
	146 – 155	120	3	3
	156 – 160	128	3,2	4

^a Ukupna doza (mg) izračunava se na temelju zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Provjerite je li Talvey otopina za injekciju bezbojna do svjetložuta. Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži strane čestice.
- Izvadite bočicu s lijekom Talvey odgovarajuće jačine iz hladnjaka (2 °C – 8 °C) i pričekajte najmanje 15 minuta da se lijek ugrije na sobnu temperaturu (15 °C – 30 °C). Nemojte zagrijavati bočicu s lijekom Talvey ni na koji drugi način.
- Nakon što se ugrije na sobnu temperaturu, nježno vrtite bočicu približno 10 sekundi da biste promiješali njezin sadržaj. Nemojte je tresti.
- Koristeći iglu za prijenos lijeka uvucite potreban volumen lijeka Talvey za injekciju iz bočice(a) u štrcaljku odgovarajuće veličine.
 - Volumen jedne injekcije ne smije biti veći od 2,0 ml. Doze koje zahtijevaju primjenu volumena većeg od 2,0 ml podjednako podijelite u više štrcaljki.
- Talvey je kompatibilan s iglama za injekciju od nehrđajućeg čelika i štrcaljkama načinjenima od polipropilena ili polikarbonata.
- Iglu za prijenos lijeka zamijenite iglom za injekciju odgovarajuće veličine.

Primjena lijeka Talvey

- Talvey se primjenjuje supkutanom injekcijom.
- Talvey mora primjenjivati zdravstveni radnik koji na raspolaganju ima odgovarajuće obučeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu za liječenje teških reakcija, uključujući CRS.
- Injicirajte potreban volumen lijeka Talvey u potkožno tkivo abdomena (preferirano mjesto injiciranja). Druga je mogućnost injicirati Talvey u potkožno tkivo drugih dijelova tijela (npr. bedra). Ako treba primijeniti više injekcija lijeka Talvey, razmak između mjesta injiciranja treba iznositi najmanje 2 cm.
- Nemojte injicirati lijek u područja prekrivena tetovažama ili ožiljcima odnosno u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili oštećena.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.