

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

TALVEY 2 mg/ml oldatos injekció
TALVEY 40 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TALVEY 2 mg/ml oldatos injekció

3 mg talkvetamabot tartalmaz 1,5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml oldatos injekció

40 mg talkvetamabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként (40 mg/ml).

A talkvetamab egy humanizált immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispecifikus antitest, ami a G-fehérjéhez kapcsolt receptor C-osztály, 5. csoport, D tagja (*G protein-coupled receptor family C group 5 member D* – GPRC5D) és a 3-as differenciálódási klaszter- (*cluster of differentiation 3* – CD3) receptorok ellen irányul, amit kínaihőrcsög petefészeksejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Az oldat színtelen vagy világossárga, pH-ja 5,2 és ozmolaritása 287–290 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TALVEY monoterápiaként javallott relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akik legalább három korábbi kezelést kaptak, köztük egy immunmodulátor szert, egy proteaszóma-inhibítort és egy anti-CD38 antitestet, és akik az utolsó kezelés alatt a betegség progresszióját mutatták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TALVEY-kezelést a myeloma multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A TALVEY-t egészségügyi szakembernek kell beadnia olyan környezetben, ahol megfelelően képzett egészségügyi személyzet és megfelelő felszerelés áll rendelkezésre a súlyos reakciók, köztük a citokinfelszabadulási szindróma (*cytokine release syndrome*, CRS) és a neurológiai toxicitás, beleértve az immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) kezelésére.

Adagolás

A premedikációs gyógyszereket minden egyes TALVEY dózis előtt be kell adni a felépítő adagolási szakaszban (lásd alább).

A TALVEY-t subcutan kell beadni, hetenkénti vagy kéthetenkénti (minden 2. héten) adagolási rendben, ahogy azt az 1. táblázat mutatja. Azoknál a betegeknél, akik a heti 0,4 mg/ttkg-os adagolási rend szerint kapják a talkvetamabot, és megfelelő klinikai választ értek el, amelyet legalább két egymást követő betegségfelmérés igazolt, megfontolható a 0,8 mg/ttkg-os kétheti adagolási rendre történő átállás.

1. táblázat: Javasolt TALVEY dózis

Adagolási rend	Szakasz	Nap	TALVEY dózis ^a
Hetenkénti adagolási rend	Felépítő adagolási szakasz	1. nap	0,01 mg/ttkg
		3. nap ^b	0,06 mg/ttkg
		5. nap ^b	0,4 mg/ttkg
	Terápiás szakasz	Ezt követően hetente egyszer ^c	0,4 mg/ttkg
Kéthetenkénti (minden 2. héten) adagolási rend	Felépítő adagolási szakasz	1. nap	0,01 mg/ttkg
		3. nap ^b	0,06 mg/ttkg
		5. nap ^b	0,4 mg/ttkg
		7. nap ^b	0,8 mg/ttkg
	Terápiás szakasz	Ezt követően kéthetente egyszer ^c	0,8 mg/ttkg

^a Az aktuális testtömegén alapul, és subcutan kell beadni.

^b A dózis beadható 2–4 nappal az előző dózis után, és beadható legfeljebb 7 nappal az előző dózis után, ami lehetővé teszi a mellékhatások megszűnését.

^c Tartson minimum 6 nap szünetet a hetenkénti dózisok, és minimum 12 napot a kéthetenkénti (minden 2. heti) dózisok között.

A betegeket arra kell utasítani, hogy maradjanak egy egészségügyi intézmény közelében, és a TALVEY felépítő adagolási szakaszában alkalmazott dózisok mindegyikének beadását követően a betegeket 48 órán át monitorozni kell a CRS és az ICANS okozta jelek és tünetek észlelése érdekében (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

A betegeket TALVEY-vel a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell kezelni.

Premedikáció

A CRS kockázatának csökkentése érdekében az alábbi premedikációs gyógyszereket kell adni a TALVEY felépítő adagolási szakaszának minden egyes dózisa előtt 1–3 órával (lásd 4.4 pont).

- Kortikoszteroid (16 mg dexametazon vagy azzal ekvivalens, *per os* vagy intravénásan).
- Antihisztamin (50 mg difenhidramin vagy azzal ekvivalens, *per os* vagy intravénásan).
- Lázcsillapítók (650–1000 mg paracetamol vagy azzal ekvivalens, *per os* vagy intravénásan).

A premedikációs gyógyszereket a későbbi dózisok előtt is be kell adni azon betegeknél, akiknél a TALVEY felépítő adagolási szakasza alatt a dózis beadásának elhalasztása miatt a dózist meg kell ismételni (lásd 2. táblázat), vagy azon betegeknél, akiknél CRS-t észleltek (lásd 3. táblázat).

A fertőzés megelőzése

A helyi intézeti irányelveknek megfelelően a TALVEY-kezelés elkezdése előtt profilaxis mérlegelendő a fertőzések megelőzése érdekében.

A dózis beadásának elhalasztása

Ha egy TALVEY dózis beadása elhalasztásra kerül, akkor a kezelést a 2. táblázat ajánlásai alapján újra kell kezdeni, és a hetenkénti vagy kéthetenkénti adagolást ennek megfelelően kell folytatni (lásd fent):

Adagolás). A premedikációs gyógyszereket a TALVEY ismételt elkezdése előtt be kell adni, és a betegeket megfelelő módon monitorozni kell.

2. táblázat: Javaslatok a TALVEY ismételt elkezdésére a dózis beadásának elhalasztása után

Adagolási rend	Utolsó alkalmazott dózis	Az utolsó dózis beadása óta eltelt idő	TALVEY javaslat*
Hetenkénti adagolási rend	0,01 mg/ttkg	Több mint 7 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal
	0,06 mg/ttkg	8 - 28 nap	Ismét 0,06 mg/ttkg
		Több mint 28 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal
	0,4 mg/ttkg	8 - 35 nap	Ismét 0,4 mg/ttkg
		36 - 56 nap	Újrakezdés 0,06 mg/ttkg-mal
		Több mint 56 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal
Kéthetenkénti (minden 2. héten) adagolási rend	0,01 mg/ttkg	Több mint 7 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal
	0,06 mg/ttkg	8 - 28 nap	Ismét 0,06 mg/ttkg
		Több mint 28 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal
	0,4 mg/ttkg	8 - 35 nap	Ismét 0,4 mg/ttkg
		36 - 56 nap	Újrakezdés 0,06 mg/ttkg-mal
		Több mint 56 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal
	0,8 mg/ttkg	14 - 35 nap	Ismét 0,8 mg/ttkg
		36 - 56 nap	Újrakezdés 0,4 mg/ttkg-mal
		Több mint 56 nap	Újrakezdés 0,01 mg/ttkg-mal

* A TALVEY ismételt elkezdése előtt premedikációs gyógyszereket kell adni. A TALVEY ismételt elkezdése után a hetenkénti vagy kéthetenkénti (minden 2. heti) adagolásra kell visszatérni (lásd 4.2 pont).

Dózismódosítás mellékhatások esetén

A TALVEY-vel összefüggő toxicitások kezelése érdekében a dózis beadásának elhalasztása lehet szükséges (lásd 4.4 pont). Dóziselhalasztás esetén, a TALVEY ismételt elkezdésére vonatkozó ajánlásokat lásd a 2. táblázatban.

A CRS és az ICANS kezelése esetén javasolt teendőket lásd a 3. és 4. táblázatban. Az egyéb mellékhatások esetén javasolt dózismódosításokat lásd a 6. táblázatban.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A citokinfelszabadulási szindrómát a klinikai megjelenése alapján kell azonosítani (lásd 4.4 pont). A láz, hypoxia és hypotensio egyéb okait ki kell vizsgálni, és kezelni kell. Amennyiben CRS-re van gyanú, a TALVEY-t a CRS megszűnéséig fel kell függeszteni, és a 3. táblázatban szereplő ajánlások szerint kell kezelni. A CRS esetén szupportív kezelést kell adni, ami súlyos vagy életveszélyes CRS esetén intenzív kezelés is lehet. A disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC), a haematologiai paraméterek, valamint a pulmonalis, cardialis, renalis és hepaticus funkciók monitorozása érdekében laboratóriumi vizsgálatok elvégzését kell mérlegelni.

3. táblázat: Ajánlások a CRS kezelésére vonatkozólag

CRS fokozat ^a	TALVEY teendők	Tocilizumab ^b	Kortikoszteroidok ^c
1. fokozat Hőmérséklet ≥ 38 °C ^d	A TALVEY-kezelés felfüggesztése, amíg a CRS el nem múlik. A TALVEY következő dózisa előtt premedikációs gyógyszerek adása.	Mérlegelhető	Nem indokolt.

2. fokozat Hőmérséklet $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$, az alábbiak valamelyikével: • folyadékpótlásra reagáló hypotensio, ami nem igényel vazopresszorokat vagy • alacsony-áramlású, nasalis kanülön^e vagy nyitott arcmaszkon át adott oxigénpótlás.	A TALVEY-kezelés felfüggesztése, amíg a CRS el nem múlik. A TALVEY következő dózisa előtt premedikációs gyógyszerek adása. A TALVEY következő dózisa után a beteget 48 órán keresztül monitorozni kell. A betegeket arra kell utasítani, hogy a monitorozás alatt maradjanak egy egészségügyi intézmény közelében.	Adjon 8 mg/ttkg tocilizumabot^c intravénásan 1 óra alatt (nem haladhatja meg a 800 mg-ot). Szükség szerint 8 óránként ismételje meg a tocilizumabot, ha nem reagál az intravénás folyadékpótlásra vagy nő a kiegészítésként adott oxigén mennyisége. Egy 24 órás időszak alatt a dózisok számát maximálisan 3-ra kell korlátozni. A maximális összes dózis 4.	Ha a tocilizumab elkezdését követő 24 órán belül nincs javulás, adjon intravénásan 1 mg/ttkg metilprednizolont naponta kétszer, vagy 10 mg dexametazont intravénásan 6 óránként. Folytassa a kortikoszteroidok alkalmazását, amíg az esemény 1. fokozatú vagy alacsonyabb nem lesz, majd 3 nap alatt fokozatosan építse azt le.
3. fokozat Hőmérséklet $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$, az alábbiak valamelyikével: • egy vazopresszor adását igénylő hypotensio, vazopresszinnel vagy anélkül, vagy • magas-áramlású, nasalis kanülön^e, arcmaszkon, nem visszalégző maszkon vagy Venturi maszkon át adott oxigénpótlás.	<u>Időtartam <48 óra</u> 2. fokozat szerint. <u>Recidív vagy időtartama ≥ 48 óra</u> A TALVEY adását végleg abba kell hagyni.	Adjon 8 mg/ttkg tocilizumabot intravénásan 1 óra alatt (nem haladhatja meg a 800 mg-ot). Szükség szerint 8 óránként ismételje meg a tocilizumabot, ha nem reagál az intravénás folyadékpótlásra vagy nő a kiegészítésként adott oxigén mennyisége. Egy 24 órás időszak alatt a dózisok számát maximálisan 3-ra kell korlátozni. Összesen legfeljebb 4 dózis alkalmazható.	Ha nincs javulás, adjon intravénásan 1 mg/ttkg metilprednizolont naponta kétszer vagy dexametazont (pl. 6 óránként 10 mg-ot intravénásan). Folytassa a kortikoszteroidok alkalmazását, amíg az esemény 1. fokozatú vagy alacsonyabb nem lesz, majd 3 nap alatt fokozatosan építse azt le.
4. fokozat Hőmérséklet $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$, az alábbiak valamelyikével: • többféle vazopresszor adását igénylő hypotensio (kivéve a vazopresszint), vagy • pozitív nyomású oxigénpótlás (pl. folyamatos pozitív légúti nyomás – <i>continuous positive airway pressure</i> [CPAP], kétfázisú pozitív légúti nyomás – <i>bilevel positive airway pressure</i> [BiPAP], intubáció és gépi lélegeztetés).	A TALVEY adását végleg abba kell hagyni.	Adjon 8 mg/ttkg tocilizumabot intravénásan 1 óra alatt (nem haladhatja meg a 800 mg-ot). Szükség szerint 8 óránként ismételje meg a tocilizumabot, ha nem reagál az intravénás folyadékpótlásra vagy nő a kiegészítésként adott oxigén mennyisége. Egy 24 órás időszak alatt a dózisok számát maximálisan 3-ra kell korlátozni. Összesen legfeljebb 4 dózis alkalmazható.	Mint fent, vagy naponta 1000 mg metilprednizolon adandó intravénásan 3 napig, az orvos megítélése alapján. Ha nincs javulás, vagy az állapot romlik, alternatív immunszuppresszánsok alkalmazása mérlegelendő.^c

- ^a Az ASTCT CRS grading-je alapján (Lee és munkatársai, 2019).
- ^b Részletekért olvassa el a tocilizumab alkalmazási előírását.
- ^c A kezelésére nem reagáló CRS-t az intézeti ajánlások szerint kell kezelni.
- ^d A CRS-nek tulajdonítható. Láz nem mindig van jelen a hypotóniával vagy a hypoxiával egyidejűleg, mivel azt elfedhetik a beavatkozások, például a lázcsillapítók vagy a citokin-ellenes kezelés (pl. tocilizumab vagy kortikoszteroidok).
- ^e Az alacsony-áramlású nasalis kanül ≤ 6 l/perc, a nagyáramlású nasalis kanül >6 l/perc.

Neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS-t

A neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS első tünetének megjelenésénél a TALVEY adását abba kell hagyni, és neurológiai vizsgálat elvégzését kell mérlegelni. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. Szupportív kezelést kell végezni, ami súlyos vagy életveszélyes ICANS esetén intenzív kezelés is lehet (lásd 4.4 pont). Az ICANS kezelésére vonatkozó ajánlások a 4. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

4. táblázat: Ajánlások az ICANS kezelésére vonatkozólag

ICANS fokozat ^{a,b}	Egyidejű CRS	Nincs egyidejű CRS
1. fokozat ICE ^c -pontszám: 7–9 vagy csökkent tudatszint ^d , spontán ébred.	A CRS kezelése a 3. táblázat szerint. A neurológiai tünetek monitorozása és neurológiai konzílium és vizsgálat mérlegelése, az orvos megítélése alapján.	A neurológiai tünetek monitorozása és neurológiai konzílium és vizsgálat mérlegelése, az orvos megítélése alapján.
	A TALVEY felfüggesztése, amíg az ICANS meg nem szűnik. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszerek (pl. levetiracetám) adásának mérlegelése, görcsroham megelőzés céljából.	
2. fokozat ICE ^c -pontszám: 3–6 vagy csökkent tudatszint ^d , hangra ébred.	A CRS kezelésére adjon tocilizumabot a 3. táblázat szerint. Ha a tocilizumab elkezdése után nincs javulás, adjon 6 óránként 10 mg dexametazon ^e intravénásan, ha már nem szed más kortikoszteroidokat. Folytassa a dexametazon alkalmazását az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd fokozatosan építse le.	Adjon 6 óránként 10 mg dexametazon ^e intravénásan. Folytassa a dexametazon alkalmazását az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd fokozatosan építse le.
	A TALVEY felfüggesztése, amíg az ICANS meg nem szűnik. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszerek (pl. levetiracetám) adásának mérlegelése, görcsroham megelőzés céljából. Szükség szerint neurológiai és egyéb szakorvosi konzílium és további vizsgálatok mérlegelése. A TALVEY következő dózisa után a beteget 48 órán keresztül monitorozni kell. A betegeket arra kell utasítani, hogy a monitorozás alatt maradjanak egy egészségügyi intézmény közelében.	
3. fokozat ICE ^c -pontszám: 0–2 (Ha az ICE-pontszám 0, de a beteg ébreszthető [pl. teljes aphasiával ébred], és képes elvégezni a tesztet)	A CRS kezelésére adjon tocilizumabot a 3. táblázat szerint. Adjon 10 mg dexametazon ^e intravénásan a tocilizumab első dózisa mellé, és 6 óránként ismételje meg az dózist. Folytassa a dexametazon alkalmazását az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd fokozatosan építse le.	Adjon 6 óránként 10 mg dexametazon ^e intravénásan. Folytassa a dexametazon alkalmazását az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd fokozatosan építse le.

vagy csökkent tudatszint^d, kizárólag taktilis ingerekre ébred, vagy görcsrohamok^d az alábbiak valamelyikével: • bármilyen klinikai görcsroham, fókális vagy generalizált, ami gyorsan megszűnik, vagy • convulsióval nem járó görcsroham az elektroencefalogramon (EEG), ami beavatkozás hatására megszűnik, vagy emelkedett intracranialis nyomás: fókális/lokális oedema az idegrendszeri képalkotó vizsgálattal^d.	Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszerek (pl. levetiracetám) adásának mérlegelése, görcsroham megelőzés céljából. Szükség szerint neurológiai és egyéb szakorvosi konzílium és további vizsgálatok mérlegelése. <u>Első megjelenés:</u> A TALVEY felfüggesztése, amíg az ICANS meg nem szűnik. A TALVEY következő dózisa után a beteget 48 órán keresztül monitorozni kell. A betegeket arra kell utasítani, hogy a monitorozás alatt maradjanak egy egészségügyi intézmény közelében. <u>Recidív:</u> A TALVEY adását végleg abba kell hagyni.	
4. fokozat ICE^c-pontszám: 0 (A beteg nem ébreszthető, és nem képes megcsinálni az ICE-tesztet) vagy csökkent tudatszint^d, az alábbiak valamelyikével: • a beteg nem ébreszthető, vagy erőteljes vagy ismétlődő taktilis ingereket igényel az ébresztéshez, vagy • stupor vagy coma,	A CRS kezelésére adjon tocilizumabot a 3. táblázat szerint. Adjon 10 mg dexametazont^e intravénásan, és 6 óránként ismételje a dózist. Folytassa a dexametazon alkalmazását az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd fokozatosan építse le. Vagy naponta 1000 mg metilprednizolon intravénás adása mérlegelendő az első dózis tocilizumab mellé, és folytassa a napi 1000 mg metilprednizolon intravénás adását 2 napig vagy tovább.	Adjon 10 mg dexametazont^e intravénásan, és 6 óránként ismételje a dózist. Folytassa a dexametazon alkalmazását az 1. vagy alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd fokozatosan építse le. Vagy naponta 1000 mg metilprednizolon intravénás adása mérlegelendő 3 napig. Ha javulás tapasztalható, akkor kezelje a fentiek szerint.

vagy görcsrohamok^d az alábbiak valamelyikével: - életveszélyes, tartós görcsroham (>5 perc), vagy - ismétlődő, klinikailag vagy elektromosan igazolt görcsroham, a kettő között a kiindulási állapotra történő visszatérés nélkül, vagy motoros eltérések^d: - mély, fokális motoros gyengeség, mint például a hemiparesis vagy paraparesis, vagy emelkedett intracranialis nyomás/cerebrális oedema^d, az alábbi jelekkel és tünetekkel, mint például: - diffúz cerebrális duzzanat az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton, vagy - decerebrált vagy decorticált állapot, vagy - a VI. agyideg bénulása, vagy - papilla oedema vagy - Cushing-triász.	A TALVEY adását végleg abba kell hagyni. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszerek (pl. levetiracetám) adásának mérlegelése, görcsroham megelőzés céljából. Szükség szerint neurológiai és egyéb szakorvosi konzílium és további vizsgálatok mérlegelése. Emelkedett intracranialis nyomás/cerebrális oedema esetén olvassa el a kezelésre vonatkozó, helyi intézeti irányelveket.
---	--

^a A kezelést a legsúlyosabb, olyan esemény határozza meg, ami semmilyen más oknak nem tulajdonítható.

^b Az ICANS 2019-es ASTCT grading-je alapján.

^c Ha a beteg ébreszthető, és képes elvégezni az immuneffektorsejtes encephalopathia (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy* – ICE) tesztet, értékelje: az **orientációt** (tudja az évet, hónapot, várost, kórházat = 4 pont); **megnevezést** (mutasson rá/ nevezzen meg 3 tárgyat, pl. mutasson rá az órára, tollra, gombra = 3 pont); **utasítások követését** (pl. „mutassa fel 2 ujját” vagy „csukja be a szemét, és öltse ki a nyelvét” = 1 pont); **írás-készséget** (írjon le egy standard mondatot = 1 pont); és **figyelmet** (számoljon vissza 100-tól tízesével = 1 pont). Ha a beteg nem ébreszthető, vagy nem képes megcsinálni az ICE-tesztet (4. fokozatú ICANS) = 0 pont.

^d Más oknak nem tulajdonítható.

^e Minden, dexametazon adására történő hivatkozás dexametazont vagy azzal egyenértékűt jelent.

5. táblázat: Ajánlások a neurológiai toxicitás kezelésére vonatkozólag (kivéve ICANS)

Mellékhatás	Súlyosság ^a	Teendők
Neurológiai toxicitás ^a (kivéve ICANS)	1. fokozat	A TALVEY adásának felfüggesztése a neurológiai toxicitás tüneteinek megszűnéséig vagy stabilizálódásáig.^b
	2. fokozat	- A TALVEY adásának felfüggesztése, amíg a neurológiai toxicitás tünete 1. vagy alacsonyabb fokozatra nem enyhülnek.^b - Szupportív terápia biztosítása.
	3. fokozat (első előfordulás)	
	3. fokozat (ismétlődő) 4. fokozat	- A TALVEY adásának végleges leállítása. - Szupportív terápia biztosítása, amely magába foglalhatja az intenzív terápiát is.

^a A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai – NCI CTCAE), 4.03 verziója alapján.

^b Lásd 2. táblázat: „Javaslatok a TALVEY ismételt elkezdésére a dózis beadásának elhalasztása után”

Egyéb mellékhatások

Az egyéb mellékhatások esetén javasolt adagolás módosítást a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A dózis javasolt módosítása egyéb mellékhatások esetén

Mellékhatás	Súlyosság	Dózismódosítás
Súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont)	Minden fokozat	- Ne alkalmazza a TALVEY-t felépítő adagolási rend szerint aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. - A TALVEY adásának felfüggesztése a felépítő adagolási szakaszban, amíg a fertőzés el nem múlik.
	3–4. fokozat	A TALVEY adásának felfüggesztése a terápiás szakaszban, amíg a fertőzés 2. vagy alacsonyabb fokozatra nem enyhül.
Cytopeniák (lásd 4.4 pont)	Az abszolút neutrophilszám kevesebb mint $0,5 \times 10^9/l$	A TALVEY adásának felfüggesztése, amíg az abszolút neutrophilszám $0,5 \times 10^9/l$ vagy magasabb nem lesz.
	Lázás neutropenia	A TALVEY adásának felfüggesztése, amíg az abszolút neutrophilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy magasabb nem lesz, és a láz meg nem szűnik.
	Haemoglobin kevesebb mint 8 g/dl	A TALVEY adásának felfüggesztése, amíg a haemoglobin 8 g/dl vagy magasabb.
	A thrombocytaszám kevesebb mint 25 000/ μl A thrombocytaszám 25 000/ μl és 50 000/ μl közötti, vérzéssel	A TALVEY adásának felfüggesztése, amíg a thrombocytaszám 25 000/μl vagy magasabb, és nincs vérzésre utaló bizonyíték.
Oralis toxicitás, beleértve a fogást is (lásd 4.4 pont)	Szupportív kezelésre nem reagáló toxicitás	A TALVEY adásának felfüggesztése az állapot stabilizálódásáig vagy javulásáig, és a kezelés ismételt elkezdésének mérlegelése az alábbi, módosított terv szerint: - Ha az aktuális dózis heti 0,4 mg/ttkg, változtassa kéthetente 0,4 mg/ttkg-ra. - Ha az aktuális dózis kéthetente 0,8 mg/ttkg, változtassa négyhetente 0,8 mg/ttkg-ra.
Bőrreakciók, beleértve a körömbetegséget is (lásd 4.4 pont)	3–4. fokozat	A TALVEY adásának felfüggesztése a mellékhatás 1. fokozatúvá vagy kiindulási szintre történő javulásáig.
Egyéb, nem haematológiai mellékhatások ^a (lásd 4.8 pont)	3–4. fokozat	A TALVEY adásának felfüggesztése a mellékhatás 1. fokozatúvá vagy kiindulási szintre történő javulásáig.

^a A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai – NCI CTCAE), 4.03 verziója alapján.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A TALVEY-nek gyermekek esetén myeloma multiplex kezelésére nincs releváns alkalmazása.

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, vagy nem állnak rendelkezésre adatok a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről.

Az alkalmazás módja

A TALVEY subcutan alkalmazandó.

A szükséges térfogatú TALVEY-t a hasfal subcutan szöveteibe kell befecskendezni (preferált injekció beadási hely). Választható módon a TALVEY más terület (pl. comb) subcutan szöveteibe is befecskendezhető. Ha több injekció beadása szükséges, akkor a TALVEY injekciók beadási helyének legalább 2 cm-re kell lenniük egymástól.

TALVEY-t tilos befecskendezni tetoválásokba, hegekbe vagy olyan területekre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, tömött vagy nem intakt.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

CRS, beleértve az életveszélyes vagy halálos kimenetelű reakciókat is, előfordulhat a TALVEY-t kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A CRS okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak, a teljesség igénye nélkül a láz, a hypotensio, a hidegrázás, a hypoxia, a fejfájás, a tachycardia és az emelkedett transzaminázszintek. A CRS potenciálisan életveszélyes szövődményei közé tartozhatnak a cardialis dysfunctio, az akut respiratoricus distress szindróma, a neurológiai toxicitás, a vese- és/vagy májelégtelenség és a disszeminált intravascularis coagulatio (DIC).

A TALVEY-kezelést felépítő adagolási szakasszal kell kezdeni, és a CRS kockázatának csökkentése érdekében premedikációs gyógyszereket (kortikoszteroidokat, antihisztamint és lázcsillapítókat) kell adni a TALVEY felépítő adagolási szakaszának minden egyes dózisa előtt. A betegeket a gyógyszer beadása után, ennek megfelelően monitorozni kell. Azoknak a betegeknél, akiknél CRS-t észlelnek az előző dózisuk után, a premedikációs gyógyszereket a TALVEY következő dózisa előtt be kell adni (lásd 4.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél 3. vagy magasabb fokozatú CRS-t észleltek bármilyen korábbi, T-sejt redirekciós terápia mellett, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Nem zárható ki, hogy a kiméra antigénreceptor (*chimeric antigen receptor* - CAR) T-sejt terápia vagy egyéb T-sejt-lefoglaló („*engager*”) melletti korábbi, súlyos fokozatú CRS hatással lehet a TALVEY biztonságosságára. A kezelés potenciális kedvező hatásait körültekintően mérlegelni kell a neurológiai események kockázatával szemben, és fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor a TALVEY-t ilyen betegeknél adják.

A betegeknél azt a tanácsot kell adni, hogy orvoshoz kell fordulniuk, ha CRS okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek. A CRS-re utaló első jel esetén a betegeket azonnal meg kell vizsgálni, hogy szükség van-e hospitalizációra és a súlyossági fokozat alapján szupportív kezelést, tocilizumab és/vagy kortikoszteroidok adását kell megkezdeni. A myeloid növekedési faktorok, különösen a granulocytá-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) alkalmazását kerülni kell a CRS alatt. A TALVEY adását a CRS megszűnéséig abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS-t

Az ICANS-t is beleértve, súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitások fordultak elő a TALVEY-kezelés mellett (lásd 4.8 pont).

A TALVEY-kezelést követően ICANS fordult elő, a halálos kimenetelű reakciókat is beleértve. Az ICANS megjelenése lehetséges a CRS-sel egyidejűleg, a CRS megszűnése után vagy CRS nélkül is. Az ICANS okozta jelek és klinikai tünetek közé tartozhat, a teljesség igénye nélkül, a zavart állapot, a csökkent tudatszint, a dezorientáció, a somnolentia, a lethargia és a bradyphrenia.

A betegeknek monitorozni kell a neurológiai toxicitásokra utaló jeleket és tüneteket, és azokat azonnal kezelni kell. A betegeknek azt a tanácsot kell adni, hogy orvoshoz kell fordulniuk, ha neurológiai toxicitások okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek, beleértve az ICANS-t is. A neurológiai toxicitások, beleértve az ICANS-t is, első jelére a beteget azonnal ki kell vizsgálni, és a súlyossági fokozat alapján szupportív kezelést kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél 2. vagy magasabb fokozatú ICANS-t észlelnek, arra kell utasítani, hogy maradjanak egy egészségügyi intézmény közelében, és a TALVEY következő dózisának beadását követően a beteget 48 órán át monitorozni kell a jelek és tünetek észlelése érdekében.

ICANS és egyéb neurológiai toxicitások esetén a TALVEY-kezelést, a súlyosságtól függően, fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni, és a kezelésre vonatkozó ajánlásokat kell követni, amint azt a 4. táblázat mutatja (lásd 4.2 pont).

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a talkvetamab olyan betegeknek történő alkalmazására vonatkozóan, akiknél központi idegrendszeri érintettségű myeloma vagy más klinikailag jelentős központi idegrendszeri patológia áll fenn, mivel az ICANS potenciális kockázata miatt kizárták őket a vizsgálatból.

Az ICANS lehetősége miatt a betegeket arra kell utasítani, hogy a felépítő adagolási szakasz alatt és a felépítő adagolási szakaszt követő 48 órán keresztül, valamint bármilyen, újonnan megjelenő neurológiai tünet esetén, amíg a tünetek el nem múlnak, kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését (lásd 4.7 pont).

A neurológiai toxicitások kezelése

A neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS-t is, első jeleinél mérlegelni kell a beteg neurológiai vizsgálatát. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. A TALVEY adását fel kell függeszteni, amíg a mellékhatás meg nem szűnik (lásd 4. táblázat). A súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitások esetén intenzív kezelést és szupportív terápiát kell biztosítani.

Oralis toxicitás

Oralis toxicitások, köztük dysgeusia, szájszárazság, dysphagia és stomatitis nagyon gyakran fordulnak elő a TALVEY-kezelést követően (lásd 4.8 pont).

A betegeknek monitorozni kell az oralis toxicitásra utaló jeleket és tüneteket. A betegeknek azt a tanácsot kell adni, hogy forduljanak orvoshoz, ha oralis toxicitás okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek, és szupportív kezelést kell náluk végezni. A szupportív kezelés része lehet nyálérválasztást serkentő szerek, szteroidot tartalmazó szájvizek adása, vagy dietetikussal történő konzultáció. A TALVEY adását meg kell szakítani, vagy kevésbé gyakori adagolást kell mérlegelni (lásd 4.2 pont).

Idővel jelentős fogyás jelentkezhet (lásd 4.8 pont). A testsúlyváltozást rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés alatt. A klinikailag jelentős fogyást tovább kell vizsgálni. A TALVEY adását meg kell szakítani, vagy kevésbé gyakori adagolást kell mérlegelni (lásd 4.2 pont).

Súlyos fertőzések

A TALVEY-t kapó betegeknél súlyos fertőzésekről, köztük életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzésekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeknél a TALVEY-kezelés előtt és alatt monitorozni kell a fertőzésre utaló jeleket és tüneteket, és azokat megfelelően kezelni kell. A helyi irányelveknek megfelelően profilaktikus antimikrobás szereket kell adni. A TALVEY nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek aktív, súlyos fertőzésük van. A TALVEY adását fel kell függeszteni, ha az indokolt (lásd 4.2 pont). A betegeknél azt a tanácsot kell adni, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzésre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek.

Hypogammaglobulinaemia

A TALVEY-t kapó betegeknél hypogammaglobulinaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A TALVEY-kezelés alatt az immunglobulinszinteket monitorozni kell. A hypogammaglobulinaemiás betegek kezelésére intravénás vagy subcutan immunglobulin terápiát alkalmaztak. A betegeket a helyi intézeti irányelvek szerint kell kezelni, beleértve a fertőzések elleni óvintézkedéseket, az antibiotikus vagy antivirális profilaxist, és az immunglobulin-pótlás adását is.

Cytopeniák

A TALVEY-t kapó betegeknél a kezelés következtében kialakuló, 3. vagy 4. fokozatú neutropeniát, lázas neutropeniát és thrombocytopeniát figyeltek meg. A cytopeniák többsége az első 8–10 hét alatt fordult elő. A teljes vérképet monitorozni kell a vizsgálat megkezdésekor és a kezelés alatt rendszeres időközönként. A helyi intézeti irányelveknek megfelelően szupportív kezelést kell biztosítani. A neutropeniás betegeknél monitorozni kell a fertőzésre utaló jeleket. A TALVEY adását fel kell függeszteni, ha az indikált (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók

A TALVEY bőrreakciókat, köztük bőrkiütést, maculo-papularis kiütést, erythemát, erythemás kiütést, valamint körömbetegségeket tud okozni (lásd 4.8 pont). A bőrreakciókat, köztük a bőrkiütéseket progresszióját a korai intervenció és kortikoszteroid-kezelés érdekében monitorozni kell. 3. vagy magasabb fokozatú, illetve súlyosbodó 1. vagy 2. fokozatú bőrkiütések esetén *per os* szteroidokat is adni kell. A nem kiütéssel járó bőrreakciók esetén a dózis módosítása mérlegelhető (lásd 6. táblázat). Bőrreakciók és körömbetegség esetén a TALVEY-t, a súlyosságtól függően, fel kell függeszteni, és az intézeti irányelveket kell követni (lásd 4.2 pont).

Védőoltások

A TALVEY adásakor a védőoltásokra adott immunválasz csökkenhet. A TALVEY-kezelés során vagy azt követően alkalmazott élő kórokozókat tartalmazó védőoltások immunizációs biztonságosságát nem vizsgálták. Az élő vírusokat tartalmazó védőoltásokkal való immunizálás nem ajánlott a kezelés elkezdése előtti legalább 4 hétben, a kezelés alatt, és a kezelést követően legalább 4 hétig.

A terhesség alatti váratlan expozíció esetén lásd 4.6 pont.

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás

A TALVEY-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát. A reprodukciós potenciállal bíró nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a TALVEY utolsó dózisát követően még 3 hónapig. (lásd 4.6 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A talkvetamab a citokinek felszabadulását idézi elő (lásd 5.1 pont), ami szuppresszálhatja a citokróm P450 (CYP) enzimek aktivitását, ami potenciálisan a CYP-szubsztrátok expozíciójának a növekedését eredményezi. A gyógyszerkölsönhatások legmagasabb kockázatának megjelenése a talkvetamab felépítő adagolási szakaszának elkezdésétől legfeljebb az első terápiás dózis utáni 9. napig várható, valamint a CRS alatt és azt követően (lásd 4.4 pont). Monitorozni kell a toxicitást vagy azoknak a gyógyszereknek a koncentrációját, amelyek olyan CYP- (pl. CYP2C9-, CYP2C19-, CYP3A4/5-, CYP2D6-) szubsztrátok, amelyek minimális koncentráció-változása súlyos mellékhatásokhoz vezethet. Az egyidejűleg adott CYP- (pl. CYP2C9-, CYP2C19-, CYP3A4/5-, CYP2D6-) szubsztrát gyógyszerek dózisát szükség szerint módosítani kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

A TALVEY-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát.

A reprodukciós potenciállal bíró nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a TALVEY utolsó dózisát követően még 3 hónapig.

Terhesség

A TALVEY terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, sem olyan, állatokkal nyert adatok, amelyek felmérik a TALVEY terhesség alatti kockázatát. Ismert, hogy a humán IgG a terhesség első trimesztere után átjut a placentán. Ezért a talkvetamab képes az anyából a fejlődő magzatba jutni. A TALVEY fejlődő magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek. A TALVEY alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Ha a TALVEY-t a terhesség alatt alkalmazzák, az újszülötteknél a védőoltásokra adott, csökkent immunválasz várható. Következésképpen az újszülöttek élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokkal történő vakcinációját 4 hétig halasztani kell.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a talkvetamab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel a TALVEY esetén a szoptatott csecsemőknél jelentkező súlyos mellékhatások lehetősége nem ismert, a TALVEY-kezelés alatt és az utolsó dózis után 3 hónapig a betegek nem szoptathatnak.

Termékenység

A talkvetamab humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincsenek adatok. A talkvetamab hímek és nőtények termékenységére gyakorolt hatásait nem értékelték állatkísérletekben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TALVEY nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ICANS lehetősége miatt a TALVEY-t kapó betegeknél fennáll a csökkent tudatszint kockázata (lásd 4.4 pont). A betegeket arra kell utasítani, hogy a felépítő adagolási szakasz alatt és a felépítő adagolási szakaszt követő 48 órán keresztül (lásd 4.2 pont), valamint bármilyen, újonnan megjelenő neurológiai tünet esetén, amíg a tünetek el nem múlnak, kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a CRS (77%), a dysgeusia (72%), a hypogammaglobulinemia (67%), a körömbetegség (56%), a musculoskeletális fájdalom (48%), az anaemia (47%), a bőrbetegség (43%), a fáradtság (43%), a testtömeg-csökkenés (40%), a bőrkiütés (39%), a szájszárazság (36%), a neutropenia (35%), a láz (33%), a xerosis (32%), a thrombocytopenia (30%), felső légúti fertőzés (29%), a lymphopenia (27%), a dysphagia (24%), a hasmenés (25%), a viszketés (23%), a köhögés (23%), a fájdalom (22%), az étvágycsökkenés (22%) és a fejfájás (20%) voltak.

A betegeknél jelentett, súlyos mellékhatások közé tartozott a CRS (13%), a láz (5%), az ICANS (3,8%), a sepsis (3,8%), a COVID-19 (3,2%), baktériumok okozta fertőzés (2,4%), a pneumonia (2,4%), a vírusfertőzés (2,4%), a neutropenia (2,1%) és a fájdalom (2,1%).

A kezelés abbahagyásához vezető, leggyakoribb mellékhatások az ICANS (1,1%) és a testtömeg-csökkenés (0,9%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A TALVEY biztonságosságát 339 felnőtt, relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegnél értékelték a MonumenTAL-1-vizsgálatban, beleértve olyan betegeket is, akiket a TALVEY-vel a javasolt adagolási rend mellett akár kezeltek T-sejt redirekciós terápiával, akár nem. A kezelés medián időtartama 7,4 hónap volt (tartomány: 0,0–32,9 hónap).

A 7. táblázat összefoglalja a TALVEY-t kapott betegeknél jelentett mellékhatásokat. A TALVEY biztonságossági adatait a teljes, kezelt populációban (N=501) is értékelték, további mellékhatásokat nem azonosítottak.

A klinikai vizsgálatok alatt megfigyelt mellékhatások az alábbiakban, gyakorisági kategóriánként kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

7. táblázat: A myeloma multiplexben szenvedő, TALVEY-vel kezelt betegeknek észlelt mellékhatások a MonumenTAL-1 vizsgálatban (N=339)

Szervrendszeri kategória Mellékhatás	Gyakorisági kategória	Bármilyen fokozatú (%)	3. vagy 4. fokozatú (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Baktériumok okozta fertőzés*	Nagyon gyakori	40 (12%)	11 (3,2%)
Gombás fertőzés*	Nagyon gyakori	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Nagyon gyakori	63 (19%)	10 (2,9%)
Felső légúti fertőzés*	Nagyon gyakori	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsis*#	Gyakori	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumonia*	Gyakori	23 (7%)	11 (3,2%)
Vírusfertőzés*	Gyakori	23 (7%)	6 (1,8%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Neutropenia*	Nagyon gyakori	119 (35%)	103 (30%)
Anaemia*	Nagyon gyakori	158 (47%)	99 (29%)
Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	101 (30%)	71 (21%)
Lymphopenia	Nagyon gyakori	91 (27%)	83 (25%)
Leukopenia	Nagyon gyakori	62 (18%)	38 (11%)
Vérzés ¹	Gyakori	27 (8%)	5 (1,5%)

Lázás neutropenia	Gyakori	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Citokinfelszabadulási szindróma	Nagyon gyakori	260 (77%)	5 (1,5%)
Hypogammaglobulinemia ²	Nagyon gyakori	227 (67%)	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	76 (22%)	4 (1,2%)
Hypokalaemia	Nagyon gyakori	55 (16%)	12 (3,5%)
Hypophosphataemia*	Nagyon gyakori	49 (15%)	21 (6%)
Hypomagnesaemia	Nagyon gyakori	35 (11%)	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma*	Nagyon gyakori	26 (10%)	6 (2,3%)
Encephalopathia ³	Nagyon gyakori	36 (11%)	0
Fejfájás*	Nagyon gyakori	69 (20%)	2 (0,6%)
Motoros dysfunctio ⁴	Nagyon gyakori	38 (11%)	2 (0,6%)
Szédülés*	Nagyon gyakori	42 (12%)	8 (2,4%)
Szenzoros neuropathia ⁵	Nagyon gyakori	34 (10%)	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Köhögés*	Nagyon gyakori	78 (23%)	0
Dyspnoe ^{6#}	Nagyon gyakori	39 (12%)	5 (1,5%)
Oralis fájdalom*	Nagyon gyakori	42 (12%)	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Dysgeusia ⁷	Nagyon gyakori	245 (72%)	0
Szájszárazság [†]	Nagyon gyakori	122 (36%)	0
Dysphagia	Nagyon gyakori	82 (24%)	3 (0,9%)
Hasmenés	Nagyon gyakori	84 (25%)	4 (1,2%)
Stomatitis ⁸	Nagyon gyakori	67 (20%)	4 (1,2%)
Hányinger	Nagyon gyakori	64 (19%)	0
Székrekedés	Nagyon gyakori	61 (18%)	0
Hasi fájdalom*	Nagyon gyakori	35 (10%)	1 (0,3%)
Hányás	Nagyon gyakori	34 (10%)	2 (0,6%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Bőrkiütés*	Nagyon gyakori	132 (39%)	12 (3,5%)
Bőrbetegség*	Nagyon gyakori	145 (43%)	0
Xerosis ⁹	Nagyon gyakori	109 (32%)	0
Pruritus	Nagyon gyakori	79 (23%)	1 (0,3%)
Körömbetegség*	Nagyon gyakori	191 (56%)	0
Alopecia	Gyakori	30 (9%)	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Musculoskeletalis fájdalom*	Nagyon gyakori	164 (48%)	12 (3,5%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Fáradtság*	Nagyon gyakori	147 (43%)	12 (3,5%)
Testtömeg-csökkenés	Nagyon gyakori	134 (40%)	11 (3,2%)
Láz*	Nagyon gyakori	113 (33%)	6 (1,8%)
Fájdalom*	Nagyon gyakori	76 (22%)	7 (2,1%)
Oedema ¹⁰	Nagyon gyakori	59 (17%)	0
Az injekció beadási helyén fellépő reakció ¹¹	Nagyon gyakori	45 (13%)	0
Hidegrázás	Nagyon gyakori	39 (12%)	1 (0,3%)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Csökkent fibrinogén szint	Nagyon gyakori	52 (15%)	12 (3,5%)
aPTT-megnyúlás	Nagyon gyakori	49 (15%)	0
Transzamináz-emelkedés ¹²	Nagyon gyakori	48 (14%)	12 (3,5%)
Emelkedett INR	Nagyon gyakori	47 (14%)	1 (0,3%)
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Nagyon gyakori	36 (11%)	16 (4,7%)

A mellékhatásokat a MedDRA 24.0 verzió alkalmazásával kódolták.

‡ A CTCAE 4.03 verzió szerint a dysgeusia maximális toxicitási fokozata 2, és a szájszárazság maximális toxicitási fokozata 3.

* Csoportosított szakkifejezések

Halálos kimenetelű esemény(ek)e)t tartalmaz.

1 A vérzés a következőket foglalja magában: kötőhártya-vérzés, orrvérzés, haematoma, haematuria, alsó gasztrointesztinális vérzés, periorbitális vérzés, petechiák, végbélvérzés, szubdurális haematoma és hüvelyi vérzés.

2 A hypogammaglobulinaemiába tartozik: a hypogammaglobulinaemia és/vagy az olyan betegek, akinél a talkvetamab-kezelés után a laboratóriumi IgG-szint alacsonyabb, mint 500 mg/dl.

3 Az encephalopathiába tartozik: az izgatottság, az amnesia, az aphasia, a bradyphrenia, a zavart állapot, a delirium, a dezorientáció, az encephalopathia, a hallucináció, a lethargia, a memória károsodás, a nyugtalanság, az alvászavar és a somnolentia.

4 A motoros dysfunctióba tartozik: a dysgraphia, a dysphonia, a járászavar, az izomspasmus, az izomgyengeség és a tremor.

5 A szenzoros neuropathiába tartozik: a dysaesthesia, a hypaesthesia, az orális hypaesthesia, a neuralgia, a perifériás szenzoros neuropathia, az ischias és a vestibularis neuronitis.

6 A dyspnoéba tartozik az akut légzési elégtelenség, a dyspnoe, a terheléssel járó dyspnoe, a légzési elégtelenség és a tachypnoe.

7 A dysgeusiába tartozik: az ageusia, a dysgeusia, a hypogeusia és az ízérzékszavar.

8 A stomatitisbe tartozik: a cheilitis, a glossitis, a glossodynia, a szájrég kifehéledése, az orális discomfort, a szájnálkahártya erythema, az orális fájdalom, a stomatitis, a duzzadt nyelv, a nyelv discomfort, a nyelv erythema, a nyelv oedema és a nyelv kifehéledése.

9 A xerosisba tartozik: a száraz szem, a száraz bőr és a xerosis.

10 Az oedémába tartozik: a folyadékretenció, a gingiva duzzanat, a hypervolaemia, az ízületi duzzanat, az ajakduzzanat, az oedema, a perifériás oedema, a periorbitalis oedema, a perifériás vizenyő és a vizenyő.

11 Az injekció beadási helyén jelentkező reakcióba tartozik a discomfort az injekció beadási helyén, az erythema az injekció beadási helyén, a vérzés az injekció beadási helyén, a gyulladás az injekció beadási helyén, a irritáció az injekció beadási helyén, a folt az injekció beadási helyén, a pruritus az injekció beadási helyén, a bőrkürtés az injekció beadási helyén és a reakció az injekció beadási helyén.

12 A transzamináz-emelkedés közé tartozik: az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint és az emelkedett transzaminázszint.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma

A MonumenTAL-1-vizsgálatban (N=339) CRS jelentkezett a betegek 77%-ánál. A legtöbb esemény 1. vagy 2. fokozatú volt, 3. fokozatú események a betegek 1,5%-ánál fordultak elő. A betegek 31%-ánál tapasztaltak egynél több CRS-eseményt. A legtöbb esemény a felépítő adagolási szakasz alatt fordult elő, a 0,01 mg/ttkg-os dózis (29%), a 0,06 mg/ttkg dózis (44%), a 0,3 mg/ttkg-os dózis (azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti [minden 2. heti] adagolást kaptak; 33%), vagy az első terápiás dózis (0,4 mg/ttkg [30%] vagy 0,8 mg/ttkg [12%]) után. A CRS események kevesebb mint 4%-a jelent meg az 5. héttől kezdődően. Minden esemény 1. fokozatú volt. A CRS megjelenésig eltelt medián időtartam 27 óra volt az utolsó dózist követően, az események 91%-a fordult elő az utolsó dózist követő 48 órán belül, és a medián időtartama 17 óra volt. A CRS kezelésére az esetek 39%-ánál tocilizumabot, 5%-ánál kortikoszteroidokat és 3,5%-ánál kortikoszteroidokkal kombinált tocilizumabot alkalmaztak. A CRS okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak, a teljesség igénye nélkül a láz (76%), a hypotensio (15%), a hidegrázás (12%), a hypoxia (7%), a fejfájás (4,7%), a tachycardia (5%) és az emelkedett transzaminázszintek (glutamát-oxálacetát-transzamináz- [1,5%] és glutamát-piruvát-transzamináz-szint [0,9%]).

Neurológiai toxicitások

A MonumenTAL-1-vizsgálatban (N=339) neurológiai toxicitás eseményekről a TALVEY-t kapó betegek 29%-ánál számoltak be. A neurológiai toxicitási események 1. fokozatúak (17%), 2. fokozatúak (11%), 3. fokozatúak (2,3%) vagy 4. fokozatúak voltak (0,3%). A leggyakrabban jelentett neurológiai toxicitás esemény a fejfájás volt (9%).

Az ICANS-t csak a MonumenTAL-1-vizsgálat 2. fázisában gyűjtötték. A 2. fázisban a 265 beteg közül ICANS a betegek 9,8%-ánál (n=26) fordult elő. A legtöbb esemény 1. vagy 2. fokozatú volt, 3. és 4. fokozatú események a betegek 2,3%-ánál fordultak elő. Az ICANS leggyakoribb, jelentett klinikai manifesztációja a zavart állapot (3,8%), a dezorientáció (1,9%), a somnolentia (1,9%) és a csökkent tudatszint (1,9%) volt. A betegek 68%-ánál volt CRS-sel egyidejűleg (a CRS alatt vagy a megszűnését követő 7 napon belül). A betegek 3%-ánál tapasztaltak egynél több ICANS-eseményt. Emellett egy, halálos kimenetelű ICANS-eseményről számoltak be a MonumenTAL-1-vizsgálatban. A legtöbb betegnél ICANS-t a felépítő adagolási szakaszban, a 0,01 mg/ttkg-os dózis, a 0,06 mg/ttkg-os dózis vagy az első terápiás dózis (0,4 mg/ttkg és 0,8 mg/ttkg) után tapasztaltak (mindegyik 3%). Az

ICANS megjelenésig eltelt medián időtartam 28 óra volt az utolsó dózist követően, az események 68%-a az utolsó dózist követő 48 órán belül kezdődött, az események 32%-a 48 óra elteltével következett be, és az ICANS medián időtartama 9 óra volt.

Orális toxicitás

A MonumenTAL-1-vizsgálatban (N=339) a betegek 78%-ának volt 1. vagy 2. fokozatú eseménye, és 3. fokozatú esemény a betegek 2%-ánál fordult elő. Orális toxicitási eseményeket, köztük dysgeusiát, szájszárazságot, dysphagiát és a stomatitist jelentettek.

Súlyos fertőzések

A MonumenTAL-1-vizsgálatban (N=339) 3. fokozatú vagy 4. fokozatú fertőzések a betegek 19%-ánál fordultak elő. Halálos kimenetelű fertőzések a betegek 1,5%-ánál jelentek meg – COVID-19 pneumonia, gombasepsis, infekció és septicus shock. A leggyakrabban jelentett ($\geq 2\%$), 3. vagy 4. fokozatú fertőzés a pneumonia volt. Lázás neutropeniát a betegek 1%-ánál figyeltek meg, és 1,2%-nál tapasztaltak súlyos lázas neutropeniát. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Hypogammaglobulinaemia

A vizsgálat megkezdését követően, hypogammaglobulinaemiával összhangban lévő, 500 mg/dl-nél alacsonyabb IgG-értékekről a hetenkénti adagolási rendben 0,4 mg/ttkg talkvetamabbal kezelt betegek 64%-ánál, a kéthetenkénti adagolási rendben 0,8 mg/ttkg-mal kezelt betegek 66%-ánál, és a korábban T-sejt redirekciós terápiát kapott betegek 71%-ánál számoltak be (lásd 4.4 pont).

Bőrreakciók

A MonumenTAL-1-vizsgálatban (N=339) a bőrkiütéssel járó esetek többsége 1. vagy 2. fokozatú, és 3. fokozatú esemény a betegek 3,5%-ánál fordult elő. Az első terápiás dózistól a bőrkiütés megjelenésig eltelt medián időtartam 22 nap volt. A nem bőrkiütéssel járó cutan toxicitás többsége 1. vagy 2. fokozatú volt, 3. fokozatú pruritus a betegek 0,3%-ánál fordult elő. Körömbetegség a betegek 56%-ánál jelent meg, és 1. vagy 2. fokozatú volt. A kezelésre vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

A talkvetamab maximális tolerált dózist nem határozták meg. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb kéthetente egyszer 1,2 mg/ttkg-os és havonkénti 1,6 mg/ttkg-os dózisokat alkalmaztak.

Kezelés

Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FX29

Hatásmechanizmus

A talkvetamab egy IgG4-PAA (*immunglobulin G4 prolin, alanin, alanin*) bispecifikus antitest, amelynek célpontja a GPRC5D fehérje, illetve a T-sejtek felszínén expresszáldó CD3-receptor.

A talkvetamab képes a CD3-expresszáldó T-sejteket a GPRC5D-t expresszáldó sejtek szoros közelségébe vonzani és ezzel elősegíteni a fokozott, T-sejtek által közvetített cytotoxicitást. Ez a T-sejtek aktivációjához vezet, és indukálja a GPRC5D-t expresszáldó sejtek ezt követő lysisét, amit a cytotoxicus T-sejtek szekretoros vesiculáiban tárolt perforin és különböző granzimek szekréciójával mediál. Annak alapján, hogy minimális, vagy nem detektálható GPRC5D expressziót mutattak ki a B-sejteken és a B-sejt prekurzorokon, a talkvetamab főképpen a myeloma multiplex sejteket célozza.

Farmakodinámiás hatások

A talkvetamab-kezelés első hónapja alatt a T-sejtek aktivációját és redisztribúcióját, valamint a szérumban cytokinek indukcióját figyelték meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A TALVEY monoterápia hatásosságát relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél egy egykaros, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban (MonumenTAL-1) értékelték. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik legalább három korábbi kezelést kaptak, köztük proteaszóma-inhibítort, egy immunmodulátor szert és egy anti-CD38 monoklonális antitestet. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik 3 hónapon belül T-sejt redirekciós terápiában részesültek, akiknek korábban bármilyen, T-sejt redirekciós terápiával összefüggő, 3. vagy magasabb fokozatú CRS-e volt, akiknek az elmúlt 6 hónapban allogén őssejt-transzplantációja volt, akiknek az elmúlt 3 hónapban autológ őssejt-transzplantációja volt, akiknek a megelőző 6 hónapban stroke-ja vagy görcsrohamja volt. Továbbá kizáró okok voltak a központi idegrendszeri érintettség vagy a myeloma multiplex meningealis érintettségére utaló klinikai jelek, plazmasejtes leukaemia, POEMS (polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, monoclonalis protein és bőrelváltozások) szindróma, primer könnyű lánc amyloidosis, aktív vagy az anamnézisben szereplő autoimmun betegség, kivéve: a vitiligo, győgyult gyermekkori atopiás dermatitis, és olyan korábbi Basedow-kór, ami a klinikai tünetek és a laboratóriumi vizsgálatok alapján euthyreoid állapotban volt. A betegek hetente 0,4 mg/ttkg TALVEY-t kaptak subcutan, hetente, két, felépítő dózis (0,01 és 0,06 mg/ttkg) után, a kezelés első hetében, vagy kéthetente (minden 2. héten) 0,8 mg/ttkg TALVEY-t kaptak, három, felépítő dózis (0,01, 0,06 és 0,3 mg/ttkg) után, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A betegeket a TALVEY felépítő adagolási szakasz minden egyes dózisa után monitorozás céljából legalább 48 órán át hospitalizálták.

A korábban T-sejt redirekciós terápiát nem kapott, hetente 0,4 mg/ttkg TALVEY-vel kezelt 143 beteg medián életkora 67 év volt (szélső értékek: 46–86 év), 55%-uk volt férfi, 90%-uk volt fehér bőrű, és 8%-uk volt fekete bőrű vagy afro-amerikai. A betegek korábban 5 kezelést kaptak (medián érték) (szélső értékek: 2–13), és a betegek 78%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt (ASCT). A betegek 94%-a volt refrakter az utolsó kezelésre, és 74%-uk volt refrakter egy proteaszóma-inhibitorra (PI), immunmodulátor szerre és anti-CD38 antitestre. Abból a 132 betegből, akiknél a kiindulási citogenetikai adatok rendelkezésre álltak, magas kockázatú citogenetikai faktorok (t(4:14), t(14:16) és/vagy del(17p)) voltak jelen a betegek 31%-ánál. A betegek 23%-ának volt extramedulláris plasmocytomája.

A korábban T-sejt redirekciós terápiát nem kapott, kéthetenként (minden 2. héten) 0,8 mg/ttkg TALVEY-vel kezelt, 145 beteg medián életkora 67 év volt (szélső értékek: 38–84 év), 57%-uk volt férfi, 86%-uk volt fehér bőrű, és 6%-uk volt fekete bőrű vagy afro-amerikai. A betegek korábban 5 kezelést kaptak (medián érték) (szélső értékek: 2–17), és a betegek 79%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt (ASCT). A betegek 94%-a volt refrakter az utolsó kezelésre, és 69%-uk volt refrakter egy proteaszóma-inhibitorra, immunmodulátor szerre és anti-CD38 antitestre. Abból a 128 betegből, akiknél a kiindulási citogenetikai adatok rendelkezésre álltak, magas kockázatú citogenetikai faktorok (t(4:14), t(14:16) és/vagy del(17p)) voltak jelen a betegek 29%-ánál. A betegek 26%-ának volt extramedulláris plasmocytomája.

A hatásossági eredmények a teljes válaszadási arányon alapultak, amit egy független felülvizsgáló bizottság értékelése határozott meg, az IMWG (*International Myeloma Working Group*) kritériumai alapján. A követés medián időtartama a hetente 0,4 mg/ttkg TALVEY-t kapó betegeknek 18,8 hónap volt. Becslések szerint a reszponderek 51,5%-ánál maradt fent a válaszreakció legalább 9 hónapig.

8. táblázat: Az MMY1001- (MonumenTAL-1-) vizsgálat hatásossági eredményei a hetente 0,4 mg/ttkg TALVEY-t kapó betegeknek

	hetente 0,4 mg/ttkg ^a (N=143)
Teljes válaszadási arány (ORR= sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95%-os CI (%)	(66,1; 81,1)
Szigorú teljes remisszió (sCR)	23,8%
Teljes remisszió (CR)	9,8%
Nagyon jó részleges remisszió (VGPR)	25,9%
Részleges remisszió (PR)	14,7%
A válaszreakció időtartama (DOR)	
A reszponderek száma	106
Medián DOR (95%-os CI) (hónap)	9,5 (6,7; 13,3)
Az első válaszreakcióig eltelt idő	
A reszponderek száma	106
Medián (szélső értékek) (hónap)	1,2 (0,2; 10,9)
MRD negativitási arány^a	
MRD negativitási arány az összes kezelt betegnél, n (%)	44 (30,8%)
95%-os CI (%)	(23,3; 39,0)
MRD negativitási arány ^b a CR-t vagy sCR-t elérő betegeknek	
CR-t vagy jobbat elérő betegek száma	N=48
MRD negativitási arány, n (%)	26 (54,2%)
95%-os CI (%)	(39,2; 68,6)

CI = konfidenciaintervallum; MRD = minimális reziduális betegség.

^a Meghatározása szerint az MRD negativitási arány azoknak a résztvevőknek az aránya, akik MRD negatív státuszt értek el (ami 10^{-5}) a kezdő dózis után bármely időpontban és a progresszív betegség (PD) vagy a későbbi, myeloma ellenes kezelés előtt.

^b Csak a CR/sCR elérését követő 3 hónapon belüli, a halál/progresszióig/rákvetkező kezelésig (kizárólag) bekövetkező MRD értékelést (10^{-5} vizsgálati küszöbérték) vették figyelembe.

A követés medián időtartama a kéthetenkénti 0,8 mg/ttkg TALVEY-t kapó betegeknek 12,7 hónap volt. Becslések szerint a reszponderek 76,3%-ánál maradt fent a válaszreakció legalább 9 hónapig.

9. táblázat: Az MMY1001- (MonumenTAL-1-) vizsgálat hatásossági eredményei a kéthetenként (minden 2. héten) 0,8 mg/ttkg TALVEY-t kapó betegeknek

	0,8 mg/ttkg kéthetenként (minden 2. héten) ^a (N=145)
Teljes válaszadási arány (ORR= sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95%-os CI (%)	(63,7; 78,9)
Szigorú teljes remisszió (sCR)	29,7%
Teljes remisszió (CR)	9,0%
Nagyon jó részleges remisszió (VGPR)	22,1%
Részleges remisszió (PR)	11,0%
A válaszreakció időtartama (DOR)	
A reszponderek száma	104

Medián DOR (95%-os CI) (hónap)	NE (13,0; NE)
Az első válaszreakcióig eltelt idő	
A reszponderek száma	104
Medián (szélső értékek) (hónap)	1,3 (0,2; 9,2)
MRD negativitási arány^a	
MRD negativitási arány az összes kezelt betegnél, n (%)	43 (29,7%)
95%-os CI (%)	(22,4; 37,8)
MRD negativitási arány^b a CR-t vagy sCR-t elérő betegeknél	
CR-t vagy jobbat elérő betegek száma	N=56
MRD negativitási arány, n (%)	24 (42,9%)
95%-os CI (%)	(29,7; 56,8)

CI = konfidenciaintervallum; MRD = minimális reziduális betegség; NE = nem becsülhető

^a Meghatározása szerint az MRD negativitási arány azoknak a résztvevőknek az aránya, akik MRD negatív státuszt értek el (ami 10^{-5}) a kezdő dózis után bármely időpontban és a progresszív betegség (PD) vagy a későbbi, myeloma ellenes kezelés előtt.

^b Csak a CR/sCR elérését követő 3 hónapon belüli, a halál/progresszió/rákövetkező kezelésig (kizárólag) bekövetkező MRD értékelést (10^{-5} vizsgálati küszöbérték) vették figyelembe.

A teljes remissziós ráta eredmények konzisztensek voltak az előre meghatározott alcsoportokban, beleértve a korábbi kezelési vonalak számát, a vizsgálat megkezdésekre való refrakteritást és a vizsgálat megkezdésekor észlelt citogenetikai kockázatot.

Immunogenitás

A MonumenTAL-1-vizsgálatban 328, hetenként 0,4 mg/ttkg-os vagy kéthetenként (minden 2. héten) 0,8 mg/ttkg-os subcutan talkvetamab monoterápiával, előzetes T-sejt redirekciós terápiával vagy anélkül kezelt betegnél vizsgálták a talkvetamabbal szembeni antitesteket. A hetenként 0,4 mg/ttkg-os vagy kéthetenként (minden 2. héten) 0,8 mg/ttkg-os kezelést követően a 328 beteg közül 106-nál (32,3%) alakultak ki talkvetamab-elleni antitestek.

Az anti-talkvetamab antitest (ADA) pozitív alanyok korlátozott száma és a neutralizáló ADA-ra vonatkozó információk hiánya kizárja, hogy határozott következtetést vonjunk le a neutralizáló ADA-k klinikai paraméterekre gyakorolt hatásáról.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a TALVEY vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a myeloma multiplex kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

0,4 mg/ttkg, hetenkénti dózis

A talkvetamab megközelítőleg a dózissal arányos farmakokinetikai tulajdonságokat mutatott a subcutan alkalmazást követően, hetenkénti 0,005–0,8 mg/ttkg-os dózistartományban (ami a javasolt, 0,4 mg/ttkg hetenkénti dózis 0,0125–2,0-szerese). Az átlagos akkumulációs ráta a talkvetamab első hetedik, hetenkénti 0,4 mg/ttkg-os dózisa között 3,9-szeres volt a C_{max} , és 4,5-szeres volt az AUC_{tau} esetén.

A talkvetamab javasolt, hetenkénti 0,4 mg/ttkg-os, 1. és 7. dózisa utáni farmakokinetikai paramétereket a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: A talkvetamab első és hetedik, javasolt (0,4 mg/ttkg-os) hetenkénti dózisa utáni farmakokinetikai paraméterek a relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknek a MonumenTAL-1-vizsgálatban

Farmakokinetikai paraméterek	1. dózis (0,4 mg/ttkg)	7. dózis (0,4 mg/ttkg)
T _{max} (nap)	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} (µg/ml)	178 ± 124 (n=19)	2548 ± 1308 (n=13)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = A C_{max} eléréséig eltelt idő; C_{max} = Észlelt maximális szérumszám talkvetamab-koncentráció; C_{trough} = A következő dózis előtt megfigyelt szérumszám talkvetamab-koncentráció; AUC_{tau} = A koncentráció-idő görbe alatti terület a hetenkénti adagolási intervallum alatt. Az adatok bemutatása átlag ± standard deviáció formájában történik, kivéve a T_{max}-ot, ami medián érték (minimum-maximum).

0,8 mg/ttkg, kéthetenkénti dózis

A talkvetamab megközelítőleg a dózissal arányos farmakokinetikai tulajdonságokat mutatott a subcutan alkalmazást követően, a kéthetenkénti 0,8 mg/ttkg–1,2 mg/ttkg-os dózistartományban (ami a javasolt, 0,8 mg/ttkg-os, kéthetenkénti dózis 1,0–1,5-szerese). Az átlagos akkumulációs ráta a talkvetamab első és ötödik, kéthetenkénti 0,8 mg/ttkg-os dózisa között 2,3-szeres volt a C_{max}, és 2,2-szeres volt az AUC_{tau} esetén.

A talkvetamab javasolt, kéthetenkénti 0,8 mg/ttkg-os, 1. és 5. dózisa utáni farmakokinetikai paramétereket a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat: A talkvetamab első és ötödik, javasolt (0,8 mg/ttkg-os) kéthetenkénti (minden 2. heti) dózisa utáni farmakokinetikai paraméterek a relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknek a MonumenTAL-1-vizsgálatban

Farmakokinetikai paraméterek	1. dózis (0,8 mg/ttkg)	5. dózis (0,8 mg/ttkg)
T _{max} (nap)	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} (µg/ml)	597 ± 437 (n=32)	1831 ± 841 (n=17)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = A C_{max} eléréséig eltelt idő; C_{max} = Észlelt maximális szérumszám talkvetamab-koncentráció; C_{trough} = A következő dózis előtt megfigyelt szérumszám talkvetamab-koncentráció; AUC_{tau} = A koncentráció-idő görbe alatti terület a kéthetenkénti adagolási intervallum alatt. Az adatok bemutatása átlag ± standard deviáció formájában történik, kivéve a T_{max}-ot, ami medián érték (minimum-maximum).

Felszívódás

A populációs farmakokinetikai modell alapján a talkvetamab biohasznosulásának típusos értéke – az intravénás adagoláshoz képest – 62% volt, amikor subcutan alkalmazták.

A 0,4 mg/ttkg-os hetenkénti adagolási rend mellett a talkvetamab medián (szélső értékek) T_{max}-a az 1. és a 7. terápiás dózis után sorrendben 3 (1–8) nap és 2 (1–6) nap volt.

A 0,8 mg/ttkg-os, kéthetenkénti (minden 2. héti) adagolási rend mellett a talkvetamab medián (szélső értékek) T_{max}-a az 1. és a 5. terápiás dózis után sorrendben 3 (2–14) nap és 3 (1–8) nap volt.

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai modell alapján a típusos eloszlási térfogat értéke 4,3 l volt (22% CV [variációs koefficiens]) a centrális kompartment, és 5,8 l (83% CV) volt a perifériás kompartment esetén.

Elimináció

A talkvetamab lineáris, időtől független, és időfüggő clearance-t egyaránt mutatott. A populációs farmakokinetikai modell és a sc. dózisokat kapó résztvevők (N=392) *post-hoc* paraméterei alapján a medián teljes clearance a kezelés elkezdésekor 1,64 l/nap, és dinamikus egyensúlyi állapotban 0,80 l/nap. Az időfüggő clearance a teljes clearance 48,8%-áért felelős a kezelés elkezdésekor, majd ezt követően, megközelítőleg a 16. hétre exponenciálisan, <5%-ra csökkent. A 16. héten a koncentráció-idő profil a dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció 90%-ra csökkenhet, mind a hetenkénti 0,4 mg/ttkg-os, mind a kéthetenkénti 0,8 mg/ttkg-os adagolási rend esetén. A terminális fázis medián felezési ideje 7,56 nap volt a kezelés elkezdésekor, és 12,2 nap a dinamikus egyensúlyi állapotban.

Különleges betegcsoportok

A farmakokinetikai analízisben 86% fehér bőrű (n=424), 9% fekete bőrű (n=43), 2,2% ázsiai (n=11) és 2,8% egyéb (n=14) rasszba tartozó beteg vett részt. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a rassznak vagy etnikai hovatartozásnak, a nemnek és a testtömegnek (szélső értékek: 40–143 kg) nem volt klinikailag jelentős hatása a talkvetamab farmakokinetikai tulajdonságaira.

Gyermekek és serdülők

A TALVEY farmakokinetikai tulajdonságait betöltött 18. éves és fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták.

Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis eredményei azt mutatják, hogy az életkor (33–86 év) nem befolyásolta a talkvetamab farmakokinetikáját. Csak korlátozott mennyiségű adat állt rendelkezésre a ≥ 85 éves betegeknél (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: A talkvetamab farmakokinetikai vizsgálataiban résztvevő idős betegek aránya

	Életkor 65-74 év (Idősebb betegek száma/teljes szám)	Életkor 75-84 év (Idősebb betegek száma/teljes szám)	Életkor 85+ év (Idősebb betegek száma/teljes szám)
Farmakokinetikai-vizsgálatok	181/492	73/492	1/492

Vesekárosodás

A talkvetamabbal formális vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. A populációs farmakokinetikai analízisek eredményei azt mutatják, hogy az enyhe ($60 \text{ ml/perc} \leq \text{abszolút glomerulus filtrációs ráta [GFR]} < 90 \text{ ml/perc}$) vagy a közepesen súlyos ($30 \text{ ml/perc} \leq \text{abszolút GFR} < 60 \text{ ml/perc}$) vesekárosodás nem befolyásolta jelentősen a talkvetamab farmakokinetikáját. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

A talkvetamabbal formális vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. Az NCI szerinti osztályozást használva, a populációs farmakokinetikai analízisek eredményei enyhe májkárosodásra utalnak (összbilirubinszint magasabb mint a normálérték felső határának (ULN) 1–1,5-szerese és bármilyen glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) vagy az összbilirubin $\leq$ ULN és a GOT $>$ ULN), ami nem befolyásolta jelentősen a talkvetamab farmakokinetikáját. Korlátozott mennyiségű adat (n=2) áll rendelkezésre a közepesen súlyos, illetve nincsenek rendelkezésre álló adatok a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekről.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cynomolgus majmokon végzett általános toxicitási vizsgálatokban a kísérleti molekula jól tolerálható volt, de ezeknek, az egészséges majmokon végzett vizsgálatoknak az eredményei korlátozottan alkalmazhatók a myeloma multiplexben szenvedő betegekre.

Karcinogenitás és mutagenitás

A talkvetamab karcinogén vagy genotoxikus potenciálját értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

Reprodukciós toxicitás és fertilitás

A talkvetamab reprodukcióra és magzati fejlődésre gyakorolt hatásait értékelő állatkísérleteket nem végeztek. A talkvetamab fertilitásra gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

EDTA-dinátriumsó-dihidrát (E385)
tömény ecetsav (E260)
poliszorbát 20 (E432)
nátrium-acetát-trihidrát (E262)
szacharóz (E473)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Előkészített fecskendő

A fecskendő kémiai és fizikai stabilitását felhasználásra kész állapotban 2 °C–8 °C-on akár 24 órán át, majd 15 °C–30 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb további 24 órán át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de az normális esetben 2 °C–8 °C között sem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha az elkészítés ellenőrzött és validáltan aszeptikus körülmények között történt. Meg kell semmisíteni, ha 24 óránál tovább kerül tárolásra hűtőszekrényben, vagy 24 óránál tovább van környezeti hőmérsékleten.

Az előkészített fecskendő fénytől védve tartandó!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

TALVEY 2 mg/ml oldatos injekció

3 mg talkvetamabot tartalmazó, 1,5 ml-es oldatos injekció, I. típusú üveg injekciós üvegben, elasztomer dugóval és rollnizott alumínium kupakkal, világos zöld, lepattintható védőlappal.

1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

TALVEY 40 mg/ml oldatos injekció

40 mg talkvetamabot tartalmazó, 1 ml-es oldatos injekció, I. típusú üveg injekciós üvegben, elasztomer dugóval és rollnizott alumínium kupakkal, ibolyaszínű, lepattintható védőlappal.

1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A TALVEY injekciós üvegek felhasználásra kész oldatos injekcióként kerülnek forgalomba, amit nem kell hígítani az alkalmazás előtt.

A terápiás dózis elérése érdekében a különböző koncentrációjú TALVEY injekciós üvegeket nem szabad kombinálni!

A TALVEY elkészítése és beadása során aszeptikus technikát kell alkalmazni.

A TALVEY elkészítése

- A TALVEY elkészítéséhez olvassa el az alábbi, referencia táblázatokat.
 - A 0,01 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, injekciós térfogat és szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 2 mg/ml-es TALVEY injekciós üveg esetén használja a 13. táblázatot.

13. táblázat: 0,01 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a TALVEY 2 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,5 ml)
0,01 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózs (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- A 0,06 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, injekciós térfogat és szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 2 mg/ml-es TALVEY injekciós üveg esetén használja a 14. táblázatot.

14. táblázat: 0,06 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a TALVEY 2 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,5 ml)
0,06 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózist (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- A 0,4 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, injekciós térfogat és szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 40 mg/ml-es TALVEY injekciós üveg esetén használja a 15. táblázatot.

15. táblázat: 0,4 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a TALVEY 40 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,0 ml)
0,4 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózist (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- A 0,8 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, injekciós térfogat és szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 40 mg/ml-es TALVEY injekciós üveg esetén használja a 16. táblázatot.

16. táblázat: 0,8 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a TALVEY 40 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,0 ml)
0,8 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózs (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- Ellenőrizze, hogy a TALVEY oldatos injekció színtelen vagy világossárga. Ne alkalmazza, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha látható részecskéket tartalmaz.
- Vegye ki a megfelelő hatáserősségű TALVEY injekciós üveget a hűtőszekrényből (2 °C–8 °C), és hagyja a környezet hőmérsékletére melegedni (15 °C–30 °C) legalább 15 percig. Ne melegítse a TALVEY injekciós üveget semmilyen más módon.
- Amint elérte a környezet hőmérsékletét, az összekeveréshez megközelítőleg 10 másodpercig óvatosan forgassa körbe-körbe az injekciós üveget. Ne rázza össze!
- Egy felszívótű segítségével szívja fel a szükséges térfogatú TALVEY injekciót az injekciós üveg(ek)ből egy megfelelő méretű fecskendőbe.
 - Egyetlen injekció térfogata sem haladhatja meg a 2,0 ml-t. A 2,0 ml-nél nagyobb szükséges dózisokat egyenlően ossza szét több fecskendőbe.
- A TALVEY kompatibilis rozsdamentes acél injekciós tűkkel és polipropilén vagy polikarbonát fecskendőkkel.
- A felszívótűt cserélje le egy megfelelő méretű injekciós tűre.
- Ha az előkészített fecskendőt hűtőszekrényben tárolják, beadás előtt hagyja az oldatot környezeti hőmérsékletre melegedni!
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. augusztus 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a TALVEY forgalmazásra kerül, minden egyes beteg/gondozó, aki várhatóan alkalmazni fogja a talkvetamabot, hozzáférjen/megkapja a Betegeknek szóló információs kártyát, amely tájékoztatja a betegeket a CRS és a neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS kockázatairól, és elmagyarázza a betegeknél ezek veszélyeit. A Betegeknek szóló információs kártya tartalmaz egy figyelmeztető üzenetet is a beteg kezelő orvos számára, hogy a beteg talkvetamabot kap.

A Betegeknek szóló információs kártya az alábbi, fontos üzeneteket fogja tartalmazni:

- a CRS és a neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS okozta jelek és tünetek leírását,
- annak leírását, hogy mikor kell sürgősen orvoshoz fordulni vagy sürgősségi állapot miatt segítséget kérni, ha a CRS vagy a neurológiai toxicitás, beleértve az ICANS okozta jelek és tünetek jelentkeznek,
- egy emlékeztetőt, hogy a betegeknél közel kell maradniuk egy egészségügyi intézményhez a felépítő adagolási rend szerint alkalmazott dózisok mindegyikének beadása után 48 órán keresztül,
- a gyógyszer felíró orvos elérhetőségeit.

HCP (*Healthcare Professional*) oktatási program

A talkvetamab minden tagállamban történő bevezetése előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyagok tartalmáról és formájáról.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a talkvetamabot forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember, aki talkvetamabot írhat fel vagy adhat be, el legyen látva egészségügyi oktatási anyagokkal a következők érdekében:

- biztosítani a neurológiai toxicitás kockázatának tudatosítását, beleértve az ICANS-t és a kockázat minimalizálását segítő ajánlásokat, beleértve a gyakoriságra, a súlyosságra és a tünetek megjelenésének idejére vonatkozó információkat a talkvetamab-kezelésben részesülő betegeknél;
- megkönnyíteni a neurológiai toxicitás azonosítását, beleértve az ICANS-t is;
- megkönnyíteni a neurológiai toxicitás kezelését, beleértve az ICANS-t is;
- megkönnyíteni a neurológiai toxicitás monitorozását, beleértve az ICANS-t is;
- gondoskodni arról, hogy a mellékhatásokat adekvátan és megfelelően jelentsék.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A korábban legalább három kezelést, köztük egy immunmodulátort szert, egy proteaszóma-inhibítort és egy anti-CD38 antitestet kapó, és az utolsó kezelés mellett a betegség progresszióját mutató, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, felnőtt betegek monoterápiájára javallott talkvetamab hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja benyújtja majd a III. fázisú, randomizált, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő résztvevőknél a sc. daratumumabbal és pomalidomiddal kombinált talkvetamabot (Tal-DP), vagy a sc. daratumumabbal kombinált sc. talkvetamabot illetve a sc. daratumumabot (Tal-D), illetve a sc. daratumumabot, pomalidomidot és dexametazont (DPd) összehasonlító 64407564MMY3002-vizsgálat eredményeit.	2027. április
Az olyan, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akiket korábban ≥ 3, korábbi kezelési vonallal, köztük egy immunmodulátor szerrel, egy proteaszóma-inhibitorral (PI) és anti-CD38 antitesttel kezeltek, és akiknél az utolsó kezelés alatt vagy azt követően a betegség progressziója igazolódott, a forgalombahozatali engedély jogosultja a hosszú távú biztonságosság további jellemzése érdekében be fogja nyújtani a 64407564MMY1001, egy, a talkvetamab, egy humanizált, GPRC5D x CD3, bispecifikus antitest relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegekkal végzett I./II. fázisú, első humán, nyílt elrendezésű, dózis eszkalációs vizsgálatának aktualizált gyógyszerbiztonsági jelentését.	2025. április

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (2 mg/ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE

TALVEY 2 mg/ml oldatos injekció
talkvetamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg talkvetamabot tartalmaz 1,5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként (2 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: EDTA-dinátriumsó-dihidrát, tömény ecetsav, poliszorbát 20, nátrium-acetát-trihidrát, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

3 mg/1,5 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti kartondobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1748/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (2 mg/ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

TALVEY 2 mg/ml injekció
talkvetamab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 mg/1,5 ml

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (40 mg/ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE

TALVEY 40 mg/ml oldatos injekció
talkvetamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg talkvetamabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként (40 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: EDTA-dinátriumsó-dihidrát, tömény ecetsav, poliszorbát 20, nátrium-acetát-trihidrát, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
40 mg/1 ml
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti kartondobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1748/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (40 mg/ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

TALVEY 40 mg/ml injekció
talkvetamab
talquetamabum
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/1 ml

6. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Talvey 2 mg/ml oldatos injekció Talvey 40 mg/ml oldatos injekció talkvetamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdené kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Talvey, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Talvey beadása előtt
3. Hogyan adják be a Talvey-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Talvey-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Talvey, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Talvey egy olyan daganatellenes gyógyszer, ami egy „talkvetamab” nevű hatóanyagot tartalmaz. A talkvetamab egy ellenanyag, ami egy fehérje típus, mely az Ön szervezetében lévő, specifikus célpontokat ismeri fel és támadja meg. Úgy tervezték meg, hogy kapcsolódjon a GPRC5D-hez (G-fehérjéhez kapcsolt receptor C-osztály, 5. csoport, D tagja), ami egy olyan fehérje, ami a mielóma multiplex daganatsejteken található, valamint a 3-as differenciálódási klaszterhez (CD3), amely egy olyan fehérje, ami a „T-sejtek” (egy fehérvérsejt típus) felületén található. A T-sejtek a szervezet természetes védekezőrendszerének részét képezik, és segítenek megvédeni a szervezetet a fertőzésektől. El is pusztíthatják a daganatsejteket. Ez a gyógyszer ezekhez a sejttípusokhoz való kötődés révén a daganatsejteket és a T-sejteket közelebb hozza egymáshoz. Ez arra ösztönzi a T-sejteket, hogy elpusztítsák a mielóma multiplex daganatsejteket.

A Talvey-t a mielóma multiplexnek nevezett, csontvelőrákban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

Azoknál a betegeknél alkalmazzák, akiknek legalább három, egyéb típusú, olyan kezelése volt, ami nem hatott, vagy hatástalanná vált.

2. Tudnivalók a Talvey beadása előtt

Tilos Talvey-t adni Önnel:

- ha allergiás a talkvetamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Ne alkalmazza a Talvey-t, ha a fentiek igazak Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Talvey beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a Talvey-t.

Súlyos mellékhatások

Súlyos mellékhatások léphetnek fel a Talvey szedésének megkezdését követően. Azonnal el kell mondania kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezek bármelyikét észleli, mivel ezek azonnali orvosi ellátást igényelhetnek.

Halaléktalanul mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- a „citokinfelszabadulási szindróma” (CRS) néven ismert betegség jeleit. A CRS egy súlyos immunreakció, olyan tünetekkel, mint például a láz, az alacsony vérnyomás, a hidegrázás, a nehézlégzés, a fáradtság, a fejfájás, a gyors szívverés és a májenzimek emelkedett vérszintje.
- az idegrendszerére gyakorolt hatások. A tünetek közé tartozik a zavartság, a dezorientáció, az álmoság érzése, a csökkent éberség, a lelassult gondolkodás vagy gondolkodási zavar, a módosult vagy csökkent tudatállapot, a zavartság, a beszédnehézség és beszédértési nehézség. Ezek némelyike egy „immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómának” (ICANS) nevezett, súlyos immunreakció tünetei lehetnek.
- szájüregi problémák, mint például az ízérzés elvesztése, a szájszárazság, a nyelési nehézség és a szájnyálkahártya gyulladása.
- bőrproblémák, mint például a bőrkiütés, a bőrpír és a körömpróblémák.
- melegségérzés, láz, hidegrázás vagy reszketés, torokfájás vagy szájfekélyek, melyek fertőzés jelei lehetnek.

A Talvey és a védőoltások

A Talvey beadása előtt mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha nemrégiben védőoltást kapott vagy védőoltást fog kapni. Előfordulhat, hogy az Ön immunrendszere (a szervezet természetes védekezőrendszere) nem reagál olyan jól a védőoltásra, amikor Ön ezt a gyógyszert szedi.

Nem szabad élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat kapnia a kezelés megkezdése előtti négy héttől kezdve a Talvey utolsó adagjának alkalmazása utáni négy hétig tartó időszakban.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Mielőtt Talvey-t adnak Önnek, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképét, hogy megvizsgálja a különböző vörsejtek szintjét és kizárja a fertőzésre utaló jeleket. Minden fertőzést kezelni fognak, mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert.

Miután Talvey-t adtak Önnek, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a mellékhatásokat. Emellett rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mert csökkenhet a vörsejtek száma és a vér egyéb összetevőinek mennyisége, amikor Önnél ezt a gyógyszert alkalmazzák.

Gyermekek és serdülők

A Talvey nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabbaknál, mert a gyógyszert nem vizsgálták ebben a korcsoportban, és nem ismert, hogy milyen hatással lesz rájuk ez a gyógyszer.

Egyéb gyógyszerek és a Talvey

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénykészítményeket is.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

Terhesség és fogamzásgátlás

A Talvey képes az anyából a fejlődő magzatba jutni. A Talvey fejlődő magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek, és ez az újszülöttre/csecsemőre nézve kockázatot jelenthet.

Ha Ön terhes vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ha az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek!

Ha Ön képes teherbe esni, akkor Önnek a Talvey-kezelés alatt és annak befejezése után még 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a kezelés megkezdése előtt, hogy Ön terhes-e.

Ha az Ön partnere teherbe esik, miközben Ön ezt a gyógyszert kapja, azonnal mondja el kezelőorvosának.

Ha terhesség alatt alkalmazzák ezt a gyógyszert, akkor az újszülött élő kórokozókat tartalmazó védőoltással történő beoltását halasztani kell, amíg csecsemője be nem tölti a 4 hetes kort.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Talvey bejut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttről/csecsemőről nézve ez kockázatot jelenthet. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától. Ön és kezelőorvosa el fogják dönteni, hogy a szoptatás előnye vagy a gyermekét fenyegető kockázat a nagyobb-e. Ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy Ön abbahagyja a gyógyszer alkalmazását, a kezelés leállítása után 3 hónapig nem szoptathat.

Termékenység

A talkvetamab termékenységre gyakorolt hatását illetően nincsenek adatok. A talkvetamab hímek és nőstények termékenységre gyakorolt hatásait nem értékelték állatkísérletekben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes emberek fáradtak lehetnek, szédülhetnek, vagy zavartak lehetnek a Talvey adása alatt. A Talvey első adagjának beadásától az első terápiás adag beadását követő legalább 48 óráig, vagy kezelőorvosa utasításáig ne vezessen gépjárművet, ne használjon semmilyen szerszámot, ne kezeljen munkagépeket!

A Talvey nátriumot tartalmaz

A Talvey kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be a Talvey-t?

Mennyit adnak be?

A Talvey-t a mielóma multiplex kezelésében jártas orvos fegyülete mellett fogják beadni Önnek. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Ön mennyi Talvey-t fog kapni. A Talvey adagja az Ön testtömegétől függ.

A Talvey-t vagy hetente egyszer, vagy kéthetente egyszer adják be az adagtól függően az alábbiak szerint:

0,4 mg/ttkg, hetente egyszer:

- Első adagként Ön 0,01 mg-ot fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- Második adagként, 2–4 nappal később Ön 0,06 mg-ot fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- Harmadik adagként 2–4 nappal a második adag után Ön 0,4 mg-os „terápiás adagot” fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- A harmadik adagot követően hetente egyszer egy „terápiás adagot” fog kapni.
- A kezelés addig fog folytatódni, amíg a Talvey-nek kedvező hatása van.

Kezelőorvosa az első három adag mindegyike után ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat. Ezt minden egyes adag után 2 napig fogja megtenni. Az első három adag mindegyike után egy egészségügyi intézmény közelében kell maradnia arra az esetre, ha mellékhatások jelentkeznének.

Ha az első két adag bármelyike után mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy akár 7 napot is vár a következő adag beadásával.

0,8 mg/ttkg, kéthetente egyszer:

- Első adagként Ön 0,01 mg-ot fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- Második adagként, 2–4 nappal később Ön 0,06 mg-ot fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- Harmadik adagként, 2–4 nappal később Ön 0,4 mg-ot fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- Negyedik adagként 2–4 nappal a harmadik adag után Ön 0,8 mg-os „terápiás adagot” fog kapni testtömeg-kilogrammonként.
- A negyedik adagot követően kéthetente egyszer egy „terápiás adagot” fog kapni.
- A kezelés addig fog folytatódni, amíg a Talvey-nek kedvező hatása van.

Kezelőorvosa az első négy adag mindegyike után ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat. Ezt minden egyes adag után 2 napig fogja megtenni. Az első négy adag mindegyike után egy egészségügyi intézmény közelében kell maradnia arra az esetre, ha mellékhatások jelentkeznének.

Ha az első három adag bármelyike után mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy akár 7 napot is vár a következő adag beadásával.

Az arra vonatkozó döntést, hogy hetente egyszer 0,4 mg/ttkg-ot vagy kéthetente 0,8 mg/ttkg-ot alkalmaznak-e Önnél, kezelőorvosával kell megbeszélnie.

Hogyan adják be a gyógyszert?

A Talvey-t egy orvos vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek a bőr alá adott injekcióként (szubkután injekció). A hasfal területére vagy a combba adják.

A Talvey-kezelés alatt adott gyógyszerek

A Talvey első három adagja előtt (ha Önt 0,4 mg/ttkg-os adagolási rend szerint kezelik), vagy az első négy adagja előtt (ha Önt 0,8 mg/ttkg-os adagolási rend szerint kezelik), olyan gyógyszereket fognak adni Önnek, amelyek csökkentik a mellékhatások esélyét. Ezek közé tartozhatnak:

- allergiás reakció csökkentésére szolgáló gyógyszerek (antihisztaminok),
- gyulladás csökkentésére szolgáló gyógyszerek (kortikoszteroidok),
- láz csökkentésére szolgáló gyógyszerek (mint például a paracetamol).

Az Önnél jelentkező tünetek alapján ezeket a gyógyszereket a Talvey későbbi adagjai mellé is beadhatják.

Bármilyen, Önnél jelentkező tünet vagy a kórelőzménye alapján további gyógyszereket is adhatnak Önnek.

Ha az előírtnál több Talvey-t kapott

Ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban az esetben, ha túl sokat adnának Önnek (túladagolás), kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt Talvey-kezelésre

Nagyon fontos, hogy minden megbeszélt alkalomra elmenjen, annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés hatásos legyen. Ha kihagy egy megbeszélt időpontot, amilyen hamar csak lehet, beszéljen meg egy másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél, amelyek súlyosak és halálos kimenetelűek lehetnek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma (ICANS), egy súlyos immunreakció, ami hatással lehet az Ön idegrendszerére. A tünetek egy része a következő:
 - zavartság,
 - csökkent éberség vagy tudat,
 - dezorientáció,
 - álmoság érzése,
 - alacsony energiaszint,
 - lassú gondolkodás és gondolkodási zavar.
- citokinfelszabadulási szindróma (CRS), egy súlyos immunreakció. A CRS-nek olyan tünetei lehetnek, mint például:
 - láz,
 - alacsony vérnyomás,
 - hidegrázás,
 - alacsony oxigénszint a vérben,
 - fejfájás,
 - gyors szívverés,
 - májenzimek emelkedett vérszintje.
- a neutrofilek alacsony száma (neutropénia), amely a fehérvérsejtek egy fajtája, a fertőzések leküzdésében segít.
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopenia), melyek a véralvadást segítő alakos elemek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fent felsorolt, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli!

Egyéb mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike jelentkezik Önnél.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- körömpróblémák,
- izomfájdalom és csontfájdalom (mozgásszervi fájdalom),
- a vörösvértestek alacsony száma (anémia),
- fáradtság,
- hidegrázás,
- fogyás,
- kórosan száraz bőr vagy nyálkahártya, mint például a szájüreg és a szemek esetén (xerosis),
- a fehérvérsejtek egy fajtájának, a limfocitáknak az alacsony száma, (limfopénia),
- a mozgások kivitelezési és kontrollálási képességével kapcsolatos problémák (motoros diszfunkció),
- szédülés,
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást, fájdalmat vagy fájdalomérzés-kiesést okozhat (szenzoros neuropátia),
- az agyműködést befolyásoló károsodás vagy betegség (enkefalopátia),

- hasmenés,
- hányinger,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- hányás,
- orrfertőzés, orrmelléküreg-fertőzés vagy torokfertőzés (felső légúti fertőzés),
- viszketés (pruritusz),
- csökkent étvágy,
- fájdalom,
- a fehérvérsejtek alacsony száma (leukopénia),
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia),
- alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
- alacsony magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia),
- az immunglobulinoknak nevezett ellenanyagok alacsony szintje a vérben (hipogammaglobulinémia), ami növeli a fertőzések kockázatát,
- a szervezetben kialakuló folyadékfelhalmozódás okozta vizenyő (ödéma),
- irritáció vagy fájdalom az injekció beadása helyén,
- májenzimek szintjének emelkedése a vérben,
- COVID-19 fertőzés,
- a vérvizsgálatok azt mutathatják, hogy hosszabb ideig tart a véralvadás (csökkent fibrinogénszint, megnövekedett INR-szint és PTT-megnyúlás),
- baktériumok okozta fertőzés,
- szájüregi fájdalom,
- gombás fertőzés,
- láz (pirexia),
- fejfájás,
- légszomj (diszpnöe),
- köhögés,
- szájüregi és nyelési problémák, mint például az ízérzés megváltozása (diszgeuzia), szájszárazság, nehezített nyelés (diszfágia) és a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz),
- bőrproblémák, beleértve a bőrkiütést is.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hajhullás,
- vérzés, mely súlyos fokú lehet (haemorrhagia),
- tüdőfertőzés (pneumonia),
- vírusfertőzés,
- vérmérgezés (szepszis),
- bizonyos típusú fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma, lázzal kísérve.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Talvey-t tárolni?

A Talvey-t a kórházban vagy a rendelőben a kezelőorvosa fogja tárolni. A következő információk ezért elsősorban egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti kartondobozban tárolandó.

A gyógyszer alkalmazása előtt ellenőrizze, hogy vannak-e az oldatban részecskék, vagy megváltozott-e a színe. Az oldatnak színtelennek vagy enyhén sárgának kell lennie. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az zavaros, elszíneződött, vagy látható részecskéket tartalmaz.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Az egészségügyi szakember meg fog semmisíteni minden olyan gyógyszert, amit már nem használnak többé. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Talvey

- A készítmény hatóanyaga a talkvetamab. A Talvey két, különböző hatásereőségben kerül forgalomba:
 - 2 mg/ml – 3 mg talkvetamabot tartalmaz 1,5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként,
 - 40 mg/ml – 40 mg talkvetamabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: EDTA-dinátriumsó-dihidrát (E385), tömény ecetsav (E260), poliszorbát 20 (E432), nátrium-acetát-trihidrát (E262), szacharóz (E473), injekcióhoz való víz (lásd 2. pont, „A Talvey nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Talvey külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Talvey egy oldatos injekció (injekció), és színtelen vagy enyhén sárga folyadék.

A Talvey 1 darab injekciós üveget tartalmazó kartondoboz csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételeken” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Talvey injekciós üvegek felhasználásra kész oldatos injekcióként kerülnek forgalomba, amit nem kell hígítani az alkalmazás előtt.

A terápiás dózis elérése érdekében a különböző koncentrációjú Talvey injekciós üvegeket nem szabad kombinálni!

A Talvey elkészítése és beadása során aszeptikus technikát kell alkalmazni.

A Talvey elkészítése

- A Talvey elkészítéséhez olvassa el az alábbi, referencia táblázatokat.

- A 0,01 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, az injekciós térfogat és a szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 2 mg/ml-es Talvey injekciós üveg esetén használja a 1. táblázatot.

1. táblázat: 0,01 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a Talvey 2 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (ttkg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,5 ml)
0,01 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózs (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- A 0,06 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, az injekciós térfogat és a szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 2 mg/ml-es Talvey injekciós üveg esetén használja a 2. táblázatot.

2. táblázat: 0,06 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a Talvey 2 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,5 ml)
0,06 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózs (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- A 0,4 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, az injekciós térfogat és a szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 40 mg/ml-es Talvey injekciós üveg esetén használja a 3. táblázatot.

3. táblázat: 0,4 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a Talvey 40 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,0 ml)
0,4 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózist (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- A 0,8 mg/ttkg-os dózishoz a beteg aktuális testtömegén alapuló összdózis, az injekciós térfogat és a szükséges injekciós üvegek számának meghatározásához a 40 mg/ml-es Talvey injekciós üveg esetén használja a 4. táblázatot.

4. táblázat: 0,8 mg/ttkg-os dózis: injekciós térfogat, a Talvey 40 mg/ml-es injekciós üveg felhasználásával

	Testtömeg (kg)	Összdózis ^a (mg)	Az injekció térfogata (ml)	Az injekciós üvegek száma (1 injekciós üveg = 1,0 ml)
0,8 mg/ttkg-os dózis	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 Az összdózist (mg) az injekció térfogatának (ml) kerekített értéke alapján számítják ki.

- Ellenőrizze, hogy a Talvey oldatos injekció színtelen vagy világossárga. Ne alkalmazza, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy ha látható részecskéket tartalmaz.
- Vegye ki a megfelelő hatáserősségű Talvey injekciós üveget a hűtőszekrényből (2 °C–8 °C), és hagyja a környezet hőmérsékletére melegedni (15 °C–30 °C) legalább 15 percig. Ne melegítse a Talvey injekciós üveget semmilyen más módon.
- Amint elérte a környezet hőmérsékletét, az összekeveréshez megközelítőleg 10 másodpercig óvatosan forgassa körbe-körbe az injekciós üveget. Ne rázza össze!
- Egy felszívótű segítségével szívja fel a szükséges térfogatú Talvey injekciót az injekciós üveg(ek)ből egy megfelelő méretű fecskendőbe.
 - Egyetlen injekció térfogata sem haladhatja meg a 2,0 ml-t. A 2,0 ml-nél nagyobb szükséges dózisokat egyenlően ossza szét több fecskendőbe.

- A Talvey kompatibilis rozsdamentes acél injekciós tűkkel és polipropilén vagy polikarbonát fecskendőkkel.
- A felszívótűt cserélje le egy megfelelő méretű injekciós tűre.

A Talvey alkalmazása

- A Talvey-t subcutan injekcióban kell beadni!
- A Talvey-t egészségügyi szakembernek kell beadnia olyan környezetben, ahol megfelelő felszerelés és egészségügyi személyzet áll rendelkezésre a súlyos reakciók, köztük a CRS kezelésére.
- Fecskendezze be a szükséges térfogatú Talvey-t a hasfal subcutan szöveteibe (preferált injekció beadási hely). Választható módon a Talvey más terület (pl. comb) subcutan szöveteibe is befecskendezhető. Ha több injekció beadása szükséges, akkor a Talvey injekcióknak legalább 2 cm távolságra kell lenniük egymástól.
- Ne fecskendezze be tetoválásokba, hegekbe vagy olyan területekre, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, tömött vagy nem intakt.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.