

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

TALVEY 2 mg/ml stungulyf, lausn
TALVEY 40 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

TALVEY 2 mg/ml stungulyf, lausn

Eitt 1,5 ml hettuglas inniheldur 3 mg af talquetamabi (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml stungulyf, lausn

Eitt 1 ml hettuglas inniheldur 40 mg af talquetamabi (40 mg/ml).

Talquetamab er mannaðlagað, tvísértækt IgG4-PAA-mótefni (ónæmisglóbúlín g4-prólín, alanín, alanín) sem beint er gegn GPRC5D- (G-próteintengd viðtakafjölskylda C, flokkur 5, meðlimur D) og CD3-viðtökum, framleitt í eggjastokkafrumum kínaverskra hamstra með raðbrigðærfdætaækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er litlaus eða ljósgul, með pH 5,2 og osmólalstyrk sem nemur 287-290 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TALVEY er ætlað sem staklyfsmeðferð til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með endurkomin og þrálát mergæxli sem hafa fengið a.m.k. þrjár meðferðir áður, þ.m.t. með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni, þegar sjúkdómur hefur versnað við síðustu meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með TALVEY skal hafin og fara fram undir eftirliti lækna með reynslu af meðferð mergæxla.

TALVEY skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni með starfslið sem hefur fengið viðunandi þjálfun og viðeigandi lækningabúnað til að meðhöndla svæsin viðbrögð, þ.m.t. boðefnafár og eiturverkanir á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Skammtar

Gefa skal lyf sem ætluð eru til formedferðar á undan hverjum skammti af TALVEY meðan á smáhækkandi skömmtun stendur (sjá hér að neðan).

TALVEY skal gefa undir húð samkvæmt skammtaáætlun vikulega eða á tveggja vikna fresti eins og fram kemur í töflu 1. Sjúklinga sem fá talquetamab í samræmi við 0,4 mg/kg skammtaáætlun með

vikulegu millibili og sem hafa náð viðeigandi klínískri svörun sem staðfest hefur verið a.m.k. tvisvar með mati á stöðu sjúkdóms, má mögulega færa yfir í skammtaáætlun með 0,8 mg/kg með tveggja vikna millibili.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur TALVEY

Skammtaáætlun	Stig	Dagur	Skammtur TALVEY ^a
Skammtaáætlun með vikulegu millibili	Smáhækkandi skömmtun	Dagur 1	0,01 mg/kg
		Dagur 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dagur 5 ^b	0,4 mg/kg
	Meðferðarstig	Einu sinni í viku eftir það ^c	0,4 mg/kg
Skammtaáætlun með tveggja vikna millibili	Smáhækkandi skömmtun	Dagur 1	0,01 mg/kg
		Dagur 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dagur 5 ^b	0,4 mg/kg
		Dagur 7 ^b	0,8 mg/kg
	Meðferðarstig	Einu sinni á tveggja vikna fresti eftir það ^c	0,8 mg/kg

^a Byggður á raunverulegri líkamspyngd og gefinn undir húð.

^b Gefa má skammtinn 2 til 4 dögum eftir fyrri skammt og allt að 7 dögum eftir fyrri skammt til að leyfa aukaverkunum að ganga til baka.

^c Að lágmarki skulu líða 6 dagar milli vikulegra skammta og að lágmarki 12 dagar milli skammta sem gefnir eru á tveggja vikna fresti.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nærri heilbrigðisstofnun og hafa skal eftirlit með þeim í 48 klst. eftir gjöf allra skammtanna í smáhækkandi skömmtun TALVEY með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs og heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

Meðhöndla skal sjúklinga með TALVEY þar til sjúkdómur versnar eða vart verður við óviðunandi eiturverkanir.

Formeðferð

Eftirfarandi lyf til formeðferðar þarf að gefa 1 til 3 klst. fyrir hvern skammt TALVEY meðan á smáhækkandi skömmtun stendur til að draga úr hættu á boðefnafári (sjá kafla 4.4).

- Barksterar (16 mg af dexametasóni til inntöku eða í bláæð, eða samsvarandi)
- Andhistamín (50 mg af dífenhýdramíni til inntöku eða í bláæð, eða samsvarandi)
- Hitalækkandi lyf (650 mg til 1.000 mg af parasetamóli til inntöku eða í bláæð, eða samsvarandi)

Gefa skal lyf til formeðferðar áður en síðari skammtar eru gefnir hjá sjúklingum sem fá endurtekna skammta við smáhækkandi skömmtun með TALVEY eftir seinkun á skömmtum (sjá töflu 2) eða hjá sjúklingum með boðefnafár (sjá töflu 3).

Forvarnir gegn sýkingu

Áður en meðferð er hafin með TALVEY skal íhuga fyrirbyggjandi meðferð til forvarnar gegn sýkingum, í samræmi við opinberar viðmiðunarreglur á viðkomandi stað.

Seinkun skammta

Ef seinkun verður á skammti TALVEY skal hefja meðferð á ný byggt á ráðleggingum í töflu 2 og hefja skal skömmtun á ný vikulega eða á tveggja vikna fresti eins og við á (sjá Skammtar, hér að ofan). Lyf til formeðferðar á að gefa áður en notkun TALVEY er hafin á ný og hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Tafla 2: Ráðleggingar um hvernig hefja skal notkun TALVEY á ný eftir seinkun skammts

Skammtaáætlun	Síðasti skammtur sem var gefinn	Tími síðan síðasti skammtur var gefinn	Ráðleggingar varðandi TALVEY*
Skammtaáætlun með vikulegu millibili	0,01 mg/kg	Meira en 7 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 til 28 dagar	Endurtakið 0,06 mg/kg
		Meira en 28 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 til 35 dagar	Endurtakið 0,4 mg/kg
		36 til 56 dagar	Hefjið aftur með 0,06 mg/kg
		Meira en 56 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg
Skammtaáætlun með tveggja vikna millibili	0,01 mg/kg	Meira en 7 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 til 28 dagar	Endurtakið 0,06 mg/kg
		Meira en 28 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 til 35 dagar	Endurtakið 0,4 mg/kg
		36 til 56 dagar	Hefjið aftur með 0,06 mg/kg
		Meira en 56 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 til 35 dagar	Endurtakið 0,8 mg/kg
		36 til 56 dagar	Hefjið aftur með 0,4 mg/kg
		Meira en 56 dagar	Hefjið aftur með 0,01 mg/kg

* Gefið lyf til formeðferðar áður en notkun TALVEY er hafin á ný. Eftir að notkun TALVEY er hafin á ný skal byrja aftur með gjöf vikulega eða á tveggja vikna fresti eins og við á (sjá kafla 4.2).

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Hugsanlega þarf að seinka skömmtum til að meðhöndla eiturverkanir í tengslum við TALVEY (sjá kafla 4.4). Sjá ráðleggingar um hvernig hefja skal notkun TALVEY á ný eftir seinkun skammts í töflu 2.

Sjá ráðleggingar um meðhöndlun boðefnafárs og heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum í töflum 3 og 4. Sjá ráðleggingar um breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana í töflu 6.

Boðefnafár

Greina skal boðefnafár byggt á klínískum einkennum (sjá kafla 4.4). Meta skal og meðhöndla aðrar ástæður fyrir hita, súrefnisskort og lágþrýstingi. Ef grunur er um boðefnafár skal gera hlé á notkun TALVEY þar til boðefnafár gengur til baka og skal meðhöndla það í samræmi við ráðleggingar í töflu 3. Veita skal stuðningsmeðferð vegna boðefnafárs, sem kann að fela í sér gjörgæslu vegna svæsins eða lífshættulegs boðefnafárs. Íhuga skal að framkvæma próf á rannsóknarstofu til að fylgjast með dreifðri blóðstorknun og blóðfræðilegum breytum, auk starfsemi lungna, hjarta, nýrna og lifur.

Tafla 3: Ráðleggingar um meðhöndlun boðefnafárs

Stig boðefnafárs ^a	Aðgerðir í tengslum við notkun TALVEY	Tocilizumab ^b	Barksterar ^c
Stig 1 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Gerið hlé á notkun TALVEY þar til boðefnafár gengur til baka. Gefið lyf til formeðferðar fyrir næsta skammt af TALVEY.	Má íhuga.	Á ekki við

<p>Stig 2</p> <p>Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ og annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf og krefst ekki notkunar æðapregilyfja, eða Súrefnisþörf sem kallar á slöngu í nef með lágu flæði^c eða frítt flæði. 	<p>Gerið hlé á notkun TALVEY þar til boðefnafár gengur til baka.</p> <p>Gefið lyf til formeðferðar fyrir næsta skammt af TALVEY.</p> <p>Hafið eftirlit með sjúklingi í 48 klst. eftir næsta skammt af TALVEY. Gefið sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nærri heilbrigðisstofnun meðan á eftirliti stendur.</p>	<p>Gefið 8 mg/kg af tocilizumabi^c í bláæð í 1 klst. (ekki meira en 800 mg).</p> <p>Endurtakið gjöf tocilizumabs á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef engin svörun er við vökvagjöf í bláæð eða auknu viðbótarsúrefni.</p> <p>Takmarkið við 3 skammta á 24 klst. tímabili að hámarki, alls 4 skammta að hámarki.</p>	<p>Ef engar framfarir verða innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin skal gefa 1 mg/kg af methylprednisoloni í bláæð tvisvar á dag eða 10 mg af dexametasóni í bláæð á 6 klst. fresti.</p> <p>Haldið notkun barstera áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman í 3 daga.</p>
<p>Stig 3</p> <p>Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ og annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingur sem krefst notkunar eins æðapregilyfs, með eða án vasópressíns, eða Súrefnisþörf sem kallar á slöngu í nef með háu flæði^c, andlitsgrímu, grímu án enduröndunar eða Venturi-grímu 	<p><u>Lengd < 48 klst.</u></p> <p>Samkvæmt stigi 2.</p> <p><u>Endurkomið eða lengd ≥ 48 klst.</u></p> <p>Hættið alveg notkun TALVEY.</p>	<p>Gefið 8 mg/kg af tocilizumabi í bláæð í 1 klst. (ekki meira en 800 mg).</p> <p>Endurtakið gjöf tocilizumabs á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef engin svörun er við vökvagjöf í bláæð eða auknu viðbótarsúrefni.</p> <p>Takmarkið við 3 skammta á 24 klst. tímabili að hámarki, alls 4 skammta að hámarki.</p>	<p>Ef engar framfarir verða skal gefa 1 mg/kg af methylprednisoloni í bláæð tvisvar á dag eða dexametasón (t.d. 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti).</p> <p>Haldið notkun barstera áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman í 3 daga.</p>
<p>Stig 4</p> <p>Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ og annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lágþrýstingur sem krefst notkunar margra æðapregilyfja (án vasópressíns), eða súrefnisþörf sem kallar á jákvæðan þrýsting (t.d. CPAP, BiPAP, barkapræðingu og öndunarvél) 	<p>Hættið alveg notkun TALVEY.</p>	<p>Gefið 8 mg/kg af tocilizumabi í bláæð í 1 klst. (ekki meira en 800 mg).</p> <p>Endurtakið gjöf tocilizumabs á 8 klst. fresti eftir þörfum, ef engin svörun er við vökvagjöf í bláæð eða auknu viðbótarsúrefni.</p> <p>Takmarkið við 3 skammta á 24 klst. tímabili að hámarki, alls 4 skammta að hámarki.</p>	<p>Eins og segir hér fyrir ofan eða gefið 1.000 mg af methylprednisoloni í bláæð á dag í 3 daga, í samræmi við ákvörðun læknis.</p> <p>Ef engar framfarir verða eða ef ástandið versnar skal íhuga notkun annarra ónæmisbælandi lyfja.^c</p>

^a Samkvæmt stigakerfi ASTCT fyrir boðefnafár (Lee o.fl. 2019).

^b Sjá nánari upplýsingar í lyfjaupplýsingum fyrir tocilizumab.

^c Ef ekki verður vart við svörun skal meðhöndla boðefnafár í samræmi við opinberar viðmiðunarreglur.

^d Rakið til boðefnafárs. Ekki er víst að hiti komi alltaf fram samtímis lágþrýstingi eða súrefnisskortri þar sem hann getur dulist af völdum inngrips á borð við notkun hitalækkandi lyfja eða meðferð gegn boðefnum (t.d. tocilizumab eða barksterar).

^e Slanga í nef með lágu flæði veitir ≤ 6 l/mín. og slanga í nef með háu flæði veitir > 6 l/mín.

Eiturverkanir á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum

Við fyrstu teikn um eiturverkanir á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum, skal gera hlé á notkun TALVEY og íhuga taugafræðilegt mat. Útiloka skal aðrar ástæður taugaekenna. Veita skal stuðningsmeðferð, sem kann að fela í sér gjörgæslu vegna svæsins

eða lífshættulegs heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (sjá kafla 4.4). Ráðleggingar um meðhöndlun heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum er að finna í töflu 4.

Tafla 4: Ráðleggingar um meðhöndlun heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum

Stig heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum ^{a, b}	Boðefnafár kemur fram samtímis	Boðefnafár kemur ekki fram samtímis
<p>Stig 1</p> <p>ICE^c skor 7-9</p> <p>eða skert meðvitund^d: sjúklingur vaknar af sjálfsdáðum.</p>	<p>Meðhöndlun boðefnafárs eins og segir í töflu 3.</p> <p>Læknir tekur ákvörðun um eftirlit með taugaeinkennum og getur íhugað að fá álit og mat taugalæknis.</p>	<p>Læknir tekur ákvörðun um eftirlit með taugaeinkennum og getur íhugað að fá álit og mat taugalæknis.</p>
	<p>Gerið hlé á notkun TALVEY þar til heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum gengur til baka.</p> <p>Íhugið að nota flogalyf án slævandi áhrifa (t.d. levetiracetam) til fyrirbyggjandi meðferðar gegn flogum.</p>	
<p>Stig 2</p> <p>ICE^c skor 3-6</p> <p>eða skert meðvitund^d: sjúklingur vaknar við rödd.</p>	<p>Gefið tocilizumab eins og segir í töflu 3 til að meðhöndla boðefnafár.</p> <p>Ef engar framfarir verða eftir að gjöf tocilizumabs er hafin skal gefa 10 mg af dexametasóni^e í bláæð á 6 klst. fresti ef aðrir barksterar eru ekki þegar notaðir. Haldið notkun dexametasóns áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman.</p>	<p>Gefið 10 mg af dexametasóni^e í bláæð á 6 klst. fresti. Haldið notkun dexametasóns áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman.</p>
	<p>Gerið hlé á notkun TALVEY þar til heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum gengur til baka.</p> <p>Íhugið að nota flogalyf án slævandi áhrifa (t.d. levetiracetam) til fyrirbyggjandi meðferðar gegn flogum. Íhugið að fá álit taugalæknis og frekara mat hjá öðrum sérfræðingum, eftir þörfum.</p> <p>Hafið eftirlit með sjúklingi í 48 klst. eftir næsta skammt af TALVEY. Gefið sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nærri heilbrigðisstofnun meðan á eftirliti stendur.</p>	
<p>Stig 3</p> <p>ICE^c skor 0-2 (Ef ICE skor er 0 en hægt er að vekja sjúkling (t.d. vakandi með algert málstol) og hægt er að meta hann)</p>	<p>Gefið tocilizumab eins og segir í töflu 3 til að meðhöndla boðefnafár.</p> <p>Gefið 10 mg af dexametasóni^e í bláæð með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og endurtakið skömmun á 6 klst. fresti. Haldið notkun dexametasóns áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman.</p>	<p>Gefið 10 mg af dexametasóni^e í bláæð á 6 klst. fresti. Haldið notkun dexametasóns áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman.</p>

<p>eða skert meðvitund^d: sjúklingur vaknar aðeins við örvun með snertingu,</p> <p>eða flog^d, annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> öll klínísk flog, staðbundin eða útbreidd, sem ganga hratt til baka, eða flog án krampa á heilalínuriti sem ganga til baka með inngrípi, <p>eða hækkaður innankúpuþrýstingur: staðbundinn bjúgur á taugamynd^d.</p>	<p>Íhugið að nota flogalyf án slævandi áhrifa (t.d. levetiracetam) til fyrirbyggjandi meðferðar gegn flogum. Íhugið að fá álit taugalæknis og frekara mat hjá öðrum sérfræðingum, eftir þörfum.</p> <p><u>Fyrsta tilvik:</u> Gerið hlé á notkun TALVEY þar til heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum gengur til baka.</p> <p>Hafið eftirlit með sjúklingi í 48 klst. eftir næsta skammt af TALVEY. Gefið sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nærri heilbrigðisstofnun meðan á eftirliti stendur.</p> <p><u>Endurkoma:</u> Hættið alveg notkun TALVEY.</p>	
<p>Stig 4</p> <p>ICE^c skor 0 (ekki hægt að vekja sjúkling og ekki hægt að gera ICE mat)</p> <p>eða skert meðvitund^d, annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> ekki hægt að vekja sjúkling eða hann þarf kröftuga eða endurtekna örvun með snertingu til þess að vakna, eða hálfðvali eða dá, <p>eða flog^d, annaðhvort:</p> <ul style="list-style-type: none"> lífshættuleg langvarandi flog (>5 mín.), eða endurtekin klínísk flog eða flog sem sjást bara á heilariti án þess að fara aftur í upphafsástand inn á milli, <p>eða sem snertir hreyfigetu^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> staðbundið máttleysi eins og helftarhreyfiskerðing eða helftarmáttleysi, <p>eða hækkaður innankúpuþrýstingur/heilabjúgur^d, með teikn/einkenni eins og:</p> <ul style="list-style-type: none"> dreifður heilabjúgur á taugamynd, eða heilaspells- eða barkarspellsstaða, eða lömun 6. heilataugar, eða doppubjúgur, eða Cushings-þrenna. 	<p>Gefið tocilizumab eins og segir í töflu 3 til að meðhöndla boðefnafar.</p> <p>Gefið 10 mg af dexametasóni^c í bláæð og endurtakið skömmun á 6 klst. fresti. Haldið notkun dexametasóns áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman.</p> <p>Annars skal íhuga gjöf 1.000 mg af methylprednisoloni í bláæð á dag með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og halda áfram að gefa 1.000 mg af methylprednisoloni í bláæð á dag í 2 eða fleiri daga.</p>	<p>Gefið 10 mg af dexametasóni^c í bláæð og endurtakið skömmun á 6 klst. fresti. Haldið notkun dexametasóns áfram þar til stigi 1 eða lægra er náð og minnkið síðan skammtinn smám saman.</p> <p>Annars skal íhuga gjöf 1.000 mg af methylprednisoloni í bláæð á dag í 3 daga. Ef framför á sér stað skal veita meðferð eins og segir hér fyrir ofan.</p>
	<p>Hættið alveg notkun TALVEY.</p> <p>Íhugið að nota flogalyf án slævandi áhrifa (t.d. levetiracetam) til fyrirbyggjandi meðferðar gegn flogum. Íhugið að fá álit taugalæknis og frekara mat hjá öðrum sérfræðingum, eftir þörfum.</p> <p>Ef vart verður við innankúpuþrýsting/heilabjúg skal veita meðferð í samræmi við opinberar viðmiðunarreglur á viðkomandi stað.</p>	

^a Meðferð er ákvörðuð samkvæmt versta tilviki sem ekki er hægt að rekja til annarrar ástæðu.

^b ASTCT 2019 stig fyrir heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum.

^c Ef hægt er að vekja sjúkling og hægt er að gera ICE mat (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy Assessment) skal meta eftirfarandi: **Áttun** (hæfni til að segja til um ár, mánuð, borg, sjúkrahús = 4 stig), **hæfni til að nefna hluti** (hæfni til að nefna 3 hluti, t.d. að benda á klukku, penna, hnapp = 3 stig), **hæfni til að fylgja leiðbeiningum** (t.d. „sýndu mér tvo fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“ = 1 stig), **hæfni til að skrifa** (hæfni til að skrifa staðlaða setningu = 1 stig, og **athygli** (að telja afturábak í tugum frá 100 = 1 stig). Ef ekki er hægt að vekja sjúkling og ekki er hægt að framkvæma ICE-mat (heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum af stigi 4) = 0 stig.

^d Ekki hægt að rekja til annarrar ástæðu.

^e Allar visanir í gjöf dexametasóns eiga við dexametasón eða sambærilegt

Tafla 5: Ráðleggingar um meðhöndlun eiturverkana á taugar (heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum undanskilið)

Aukaverkun	Vægi ^a	Aðgerðir
Eiturverkanir á taugar ^a (heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum undanskilið)	Stig 1	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til einkenni eiturverkana á taugar ganga til baka eða eru stöðug.^b
	Stig 2 Stig 3 (Fyrsta tilvik)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til einkenni eiturverkana á taugar batna sem samsvarar stigi 1 eða lægra.^b • Veitið stuðningsmeðferð.
	Stig 3 (Endurkoma) Stig 4	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið alveg notkun TALVEY. • Veitið stuðningsmeðferð, sem kann að fela í sér gjörgæslu.

^a Byggt á NCI-CTCAE skala, útgáfu 4.03.

^b Sjá ráðleggingar um hvernig hefja skal notkun TALVEY á ný eftir seinkun skammts í töflu 2.

Aðrar aukaverkanir

Ráðleggingar um breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana er að finna í töflu 6.

Tafla 6: Ráðleggingar um breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana

Aukaverkun	Vægi	Breytingar á skömmtum
Alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4)	Öll stig	<ul style="list-style-type: none"> • Gefið ekki TALVEY skammtaáætlun með smáhækkandi skömmtun hjá sjúklingum með virka sýkingu. • Gerið hlé á notkun TALVEY við smáhækkandi skömmtun þar til sýkingin gengur til baka.
	Stig 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY við meðferðarstig þar til sýkingin batnar sem samsvarar stigi 2 eða lægra.
Frumufæð (sjá kafla 4.4)	Heildarfjöldi daufkyrninga lægri en $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $0,5 \times 10^9/l$ eða hærri.
	Daufkyrningafæð ásamt hita	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til heildarfjöldi daufkyrninga er $1,0 \times 10^9/l$ eða hærri og hiti gengur til baka.
	Blóðrauði lægri en 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til blóðrauði er 8 g/dl eða hærri.
	Blóðflagnafjöldi lægri en 25.000/ μl Blóðflagnafjöldi á milli 25.000/ μl og 50.000/ μl ásamt blæðingu	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til blóðflagnafjöldi er 25.000/μl eða hærri og engar vísbendingar eru um blæðingu.
Eiturverkanir í munni, þ.m.t. þyngdartap (sjá kafla 4.4)	Eiturverkun svarar ekki stuðningsmeðferð	<p>Gerið hlé á notkun TALVEY þar til ástandið verður stöðugt eða batnar og íhugið að hefja meðferð á ný með breyttu sniði sem hér segir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ef núverandi skammtur er 0,4 mg/kg í hverri viku skal skipta yfir í 0,4 mg/kg á tveggja vikna fresti • Ef núverandi skammtur er 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti skal skipta yfir í 0,8 mg/kg á fjögurra vikna fresti
Húðviðbrögð, þ.m.t. naglaraskanir (sjá kafla 4.4)	Stig 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til aukaverkun batnar sem samsvarar stigi 1 eða upphafsgildi.
Aðrar aukaverkanir en á blóð ^a (sjá kafla 4.8)	Stig 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á notkun TALVEY þar til aukaverkun batnar sem samsvarar stigi 1 eða upphafsgildi.

^a Byggt á NCI-CTCAE skala, útgáfu 4.03.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Notkun TALVEY á ekki við hjá börnum til meðferðar við mergæxli.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar eða engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með í meðallagi eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf

TALVEY er til notkunar undir húð.

Gefa skal nauðsynlegt magn af TALVEY með inndælingu í vef undir húð á kvið (ákjósanlegur stungustaður). Annars má gefa TALVEY með inndælingu í vef undir húð á aðra staði (t.d. læri). Ef nauðsynlegt er að gefa fleiri inndælingar skal hafa a.m.k. 2 cm milli inndælinga með TALVEY.

Ekki má gefa inndælingu með TALVEY í húðflúr eða ör eða húðsvæði sem eru rauð, marín, aum, hörð eða sködduð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Boðefnafár

Boðefnafár getur komið fram hjá sjúklingum sem fá TALVEY, þ.m.t. lífshættuleg eða banvæn viðbrögð (sjá kafla 4.8). Klínísk teikn og einkenni boðefnafárs geta m.a. verið, en takmarkast ekki við, hiti, lágrýstingur, kuldahrollur, súrefnissskortur, höfuðverkur, hraðtaktur og hækkun transamínasa. Fylgikvillar boðefnafárs sem geta reynst lífshættulegir eru m.a. truflun á starfsemi hjarta, brátt andnauðarheilkenni, taugaeiturverkanir, nýrna- og/eða lifrabilun og dreifð blóðstorknun.

Hefja skal meðferð með TALVEY með smáhækkandi skömmtun og gefa skal lyf til formeðferðar (barksterar, andhistamín og hitalækkandi lyf) áður en hver skammtur af TALVEY er gefinn við smáhækkandi skömmtun til að draga úr hættu á boðefnafári. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum eftir gjöf. Ef sjúklingar fengu boðefnafár eftir fyrri skammt skal gefa lyf til formeðferðar áður en næsti skammtur af TALVEY er gefinn (sjá kafla 4.2).

Einstaklingar sem fengu boðefnafár af stigi 3 eða hærra við fyrri meðferð með eigin T-frumum (T-cell redirection therapy) fengu ekki að taka þátt í klínískum rannsóknum. Ekki er hægt að útiloka að

svæsið boðefnafár við fyrri CAR T-frumumeðferð eða meðferð með mótefnum sem virkja T-frumur (T-cell engagers) hafi áhrif á öryggi TALVEY. Vega skal mögulegan ávinning af meðferð vandlega upp á móti hættunni á aukaverkunum á taugar og aukinnar varúðar skal gætt við gjöf TALVEY hjá þessum sjúklingum.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknaaðstoðar ef vart verður við teikn eða einkenni boðefnafárs. Við fyrstu teikn um boðefnafár skal tafarlaust meta hvort leggja þarf sjúklinga inn á sjúkrahús og hefja stuðningsmeðferð, meðferð með tocilizumabi og/eða meðferð með barksterum byggt á alvarleika þeirra. Forðast skal notkun vaxtarþátta úr beinmerg, einkum GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor), ef boðefnafár er fyrir hendi. Gera skal hlé á notkun TALVEY þar til boðefnafár gengur til baka (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum

Alvarlegar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugar hafa komið fram eftir meðferð með TALVEY, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (sjá kafla 4.8).

Vart hefur orðið við heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum eftir meðferð með TALVEY, þ.m.t. banvæn viðbrögð. Heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum getur hafist samtímis boðefnafári, eftir að boðefnafár gengur til baka eða án þess að boðefnafár komi fram. Klínísk teikn og einkenni heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum geta verið, en takmarkast ekki við, ruglástand, skert meðvitund, vistarfiring, svefndrungi, svefnhöfgi og hæg hugsun.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni eiturverkana á taugar og meðhöndla slíkt strax. Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknaaðstoðar ef vart verður við eiturverkanir á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum. Við fyrstu teikn um eiturverkanir á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum, skal tafarlaust leggja mat á sjúklinginn og hefja stuðningsmeðferð, byggt á alvarleika þeirra. Sjúklingum sem fá heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum af stigi 2 eða herra skal gefa fyrirmæli um að halda sig nærri heilbrigðisstofnun og vera undir eftirliti með teiknum og einkennum í 48 klst. eftir næsta skammt af TALVEY.

Ef vart verður við heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum eða aðrar eiturverkanir á taugar skal gera hlé á eða hætta alfarið meðferð með TALVEY byggt á alvarleika einkenna og fylgja skal ráðleggingum um meðferð í töflu 4 (sjá kafla 4.2).

Engin gögn liggja fyrir um notkun talquetamabs hjá sjúklingum með mergæxli sem hefur áhrif á miðtaugakerfið eða aðra klínískt mikilvæga sjúkdóma í miðtaugakerfi þar sem þeir voru útilokaðir frá rannsókninni vegna mögulegrar hættu á heilkenni eiturverkana á taugar sem tengjast ónæmisverkfrumum.

Þar sem mögulegt er að heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum komi fram skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að forðast akstur og stjórnun véla meðan á smáhækkandi skömmtun stendur og í 48 klst. eftir að smáhækkandi skömmtun lýkur, og þar til einkennin ganga til baka ef taugaeinkenni koma fram á ný (sjá kafla 4.7).

Meðferð eiturverkana á taugar

Við fyrstu teikn um taugaeiturverkanir, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum, skal íhuga að framkvæma taugafræðilegt mat. Útiloka skal aðrar ástæður taugaeinkenna. Gera skal hlé á notkun TALVEY þar til aukaverkun gengur til baka (sjá töflu 4). Svæsnar eða lífshættulegar eiturverkanir á taugar skal meðhöndla á gjörgæslu og með stuðningsmeðferð.

Eiturverkanir í munni

Eiturverkanir í munni, þ.m.t. bragðtruflun, munnþurrkur, kyngingartregða og munnbólga, eru mjög algengar eftir meðferð með TALVEY (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni eiturverkana í munni. Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknaaðstoðar ef vart verður við teikn eða einkenni eiturverkana í munni og veita skal stuðningsmeðferð. Stuðningsmeðferð getur m.a. falið í sér munnvatnsörvandi lyf, munnskol með sterum eða ráðgjöf hjá næringarfræðingi. Gera skal hlé á notkun TALVEY eða íhuga að draga úr tíðni skammta (sjá kafla 4.2).

Með tímanum getur orðið vart við verulegt þyngdartap (sjá kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með breytingum á þyngd meðan á meðferð stendur. Gera skal frekara mat ef um klínískt marktækt þyngdartap er að ræða. Gera skal hlé á notkun TALVEY eða íhuga að draga úr tíðni skammta (sjá kafla 4.2).

Alvarlegar sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, þ.m.t. lífshættulegar eða banvænar sýkingar, hjá sjúklingum sem fá TALVEY (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni sýkingar áður en meðferð með TALVEY er hafin og meðan á henni stendur og veita skal viðeigandi meðferð. Gefa skal fyrirbyggjandi meðferð með örverueyðandi lyfjum í samræmi við staðbundin viðmið. TALVEY skal ekki gefa sjúklingum með virka alvarlega sýkingu. Gera skal hlé á notkun TALVEY eftir því sem við á (sjá kafla 4.2). Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að leita læknaaðstoðar ef vart verður við teikn eða einkenni sem benda til sýkingar.

Gammaglóbúlínlækkun

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fengu TALVEY (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með gildum ónæmisglóbúlíns meðan á meðferð með TALVEY stendur. Meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð eða undir húð var notuð til að meðhöndla sjúklinga með gammaglóbúlínlækkun. Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við opinberar viðmiðunarreglur á viðkomandi stað, þ.m.t. hvað varðar varúðarráðstafanir vegna sýkinga, sýklalyfjameðferð eða fyrirbyggjandi meðferð með veirulyfi og gjöf uppbótarmeðferðar með ónæmisglóbúlíni.

Frumufæð

Vart varð við daufkyrningafæð, daufkyrningafæð ásamt hita og blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum sem fengu TALVEY. Frumufæð kom í flestum tilfellum fram á fyrstu 8 til 10 vikunum. Hafa skal eftirlit með heildarfjölda blóðfrumna í upphafi og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Veita skal stuðningsmeðferð í samræmi við opinberar viðmiðunarreglur á viðkomandi stað.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með daufkyrningafæð hvað varðar teikn um sýkingu. Gera skal hlé á notkun TALVEY eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Húðviðbrögð

TALVEY getur valdið húðviðbrögðum á borð við útbrot, dröfnuörðuútbrot, roða, roðaútbrot, auk naglaraskana (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með húðviðbrögðum á borð við versnun útbrot svo hægt sé að grípa snemma inn í og veita meðferð með barksterum. Ef um er að ræða útbrot af stigi 3 eða hærra, eða versnun útbrot af stigi 1 eða 2 skal einnig gefa stera til inntöku. Ef um er að ræða húðviðbrögð án útbrot má íhuga að breyta skömmtum (sjá töflu 6).

Ef um er að ræða húðviðbrögð og naglaraskanir skal gera hlé á notkun TALVEY byggt á alvarleika þeirra og fylgja skal opinberum viðmiðunarreglum (sjá kafla 4.2).

Bóluefni

Ónæmissvörun gagnvart bóluefnum getur verið skert meðan á töku TALVEY stendur. Öryggi ónæmingar með lifandi veirubóluefnum við eða eftir meðferð með TALVEY hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefni í a.m.k. 4 vikur áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir meðferð. Ef útsetning á sér óvænt stað á meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir

Athuga skal hvort þungun er fyrir hendi hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með TALVEY er hafin. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af TALVEY (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Talquetamab veldur losun boðefna (sjá kafla 5.1) sem getur bælt virkni sýtókróm P450 (CYP) ensíma og það getur mögulega valdið aukinni útsetningu fyrir CYP hvarfefnum. Búast má við að mesta hættan á lyfjamilliverkunum sé frá því smáhækkandi skömmtun er hafin með talquetamabi til allt að 9 dögum eftir fyrsta meðferðarskammtinn og meðan boðefnafár á sér stað eða eftir að því lýkur (sjá kafla 4.4). Hafa skal eftirlit með eiturverkunum eða þéttni lyfja sem eru CYP hvarfefni (t.d. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) þar sem lágmarksbreytingar á þéttni geta valdið alvarlegum aukaverkunum. Aðlaga skal eftir þörfum skammt lyfja sem notuð eru samhliða og eru CYP hvarfefni (t.d. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir kvenna

Athuga skal hvort þungun er fyrir hendi hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með TALVEY er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammtinn af TALVEY.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun TALVEY á meðgöngu og engar upplýsingar úr dýrarannsóknnum svo unnt sé að meta áhættu vegna TALVEY á meðgöngu. Þekkt er að IgG úr mönnum berst yfir fylgju eftir fyrsta þriðjung meðgöngu. Þess vegna getur talquetamab borist frá móður til fósturs sem enn er að þroskast. Áhrif TALVEY á fóstur sem enn er að þroskast eru ekki þekkt. Ekki er mælt með notkun TALVEY handa konum á meðgöngu eða handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Ef TALVEY er tekið á meðgöngu má búast við skertri ónæmissvörun gagnvart bóluefnum hjá nýburum. Þar af leiðandi skal fresta bólusetningum nýbura með lifandi bóluefnum á borð við BCG-bóluefni til 4 vikna aldurs.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort talquetamab skilst út í brjóstamjólk. Þar sem ekki er þekkt hvort alvarlegar aukaverkanir geta komið fram við notkun TALVEY hjá börnum sem eru á brjósti skulu sjúklingar ekki gefa brjóst meðan á meðferð með TALVEY stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif talquetamabs á frjósemi. Áhrif talquetamabs á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TALVEY hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þar sem möguleiki er á að heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum komi fram eiga sjúklingar sem fá TALVEY skerta meðvitund á hættu (sjá kafla 4.4). Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að forðast akstur og stjórnun véla meðan á smáhækkandi skömmtun stendur og í 48 klst. eftir að smáhækkandi skömmtun lýkur (sjá kafla 4.2) og þar til einkennin ganga til baka ef taugaeinkenni koma fram á ný.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar voru boðefnafár (77%), bragðtruflun (72%), gammaglóbúlínlækkun (67%), naglaröskun (56%), stoðkerfisverkir (48%), blóðleysi (47%), húðröskun (43%), þreyta (43%), þyngdartap (40%), útbrot (39%), munnþurrkur (36%), daufkyrningafæð (35%), hiti (33%), vefjapurrkur (32%), blóðflagnafæð (30%), sýking í efri hluta öndunarfæra (29%), eitilfrumnafæð (27%), kyngingartregða (24%), niðurgangur (25%), kláði (23%), hósti (23%), verkur (22%), lystarleysi (22%) og höfuðverkur (20%).

Alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum voru m.a. boðefnafár (13%), hiti (5%), heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (3,8%), sýklasótt (3,8%), COVID-19 (3,2%), bakteriusýking (2,4%), lungnabólga (2,4%), veirusýking (2,4%), daufkyrningafæð (2,1%) og verkir (2,1%).

Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til þess að hætta þurfti meðferð voru heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (1,1%) og þyngdartap (0,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi TALVEY var metið hjá 339 fullorðnum sjúklingum með endurkomin eða þrálát mergæxli, þ.m.t. sjúklingum sem fengu meðferð með TALVEY samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun með eða án fyrri meðferðar með eigin T-frumum í MonumenTAL-1. Miðgildi meðferðarlengdar var 7,4 mánuðir (á bilinu: 0,0 til 32,9).

Í töflu 7 er að finna samantekt aukaverkana sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu TALVEY. Aðrar aukaverkanir komu ekki fram við mat á öryggisupplýsingum fyrir TALVEY hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð (N=501).

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru flokkaðar eftir tíðni hér að neðan. Tíðniflokkun er skilgreind sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 7: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með TALVEY í MonumenTAL-1 (N=339)

Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðniflokkur	Öll stig (%)	Stig 3 eða 4 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýking*	Mjög algengar	40 (12%)	11 (3,2%)
Sveppasýking*	Mjög algengar	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Mjög algengar	63 (19%)	10 (2,9%)
Sýking í efri hluta öndunarfæra*	Mjög algengar	98 (29%)	7 (2,1%)
Sýklasótt*#	Algengar	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Lungnabólga*	Algengar	23 (7%)	11 (3,2%)
Veirusýking*	Algengar	23 (7%)	6 (1,8%)
Blóð og eitlar			
Daufkyrningafæð*	Mjög algengar	119 (35%)	103 (30%)
Blóðleysi*	Mjög algengar	158 (47%)	99 (29%)
Blóðflagnafæð	Mjög algengar	101 (30%)	71 (21%)
Eitilfrumnafeð	Mjög algengar	91 (27%)	83 (25%)
Hvítfrumnafeð	Mjög algengar	62 (18%)	38 (11%)
Blæðing ¹	Algengar	27 (8%)	5 (1,5%)
Daufkyrningafæð ásamt hita	Algengar	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Ónæmiskerfi			
Boðefnafár	Mjög algengar	260 (77%)	5 (1,5%)
Gammaglóbúlínlækkun ²	Mjög algengar	227 (67%)	0
Efnaskipti og næring			
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	76 (22%)	4 (1,2%)
Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	55 (16%)	12 (3,5%)
Blóðfosfatlækkun*	Mjög algengar	49 (15%)	21 (6%)
Blóðmagnesiumlækkun	Mjög algengar	35 (11%)	0
Taugakerfi			
Heilkenni eitruverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum*	Mjög algengar	26 (10%)	6 (2,3%)
Heilakvilli ³	Mjög algengar	36 (11%)	0
Höfuðverkur*	Mjög algengar	69 (20%)	2 (0,6%)
Hreyfitruflun ⁴	Mjög algengar	38 (11%)	2 (0,6%)
Sundl*	Mjög algengar	42 (12%)	8 (2,4%)
Skyntaugakvilli ⁵	Mjög algengar	34 (10%)	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Hósti*	Mjög algengar	78 (23%)	0
Mæði ^{6#}	Mjög algengar	39 (12%)	5 (1,5%)
Verkir í munni*	Mjög algengar	42 (12%)	0
Meltingarfæri			
Bragðtruflun ⁷	Mjög algengar	245 (72%)	0
Munnþurrkur [‡]	Mjög algengar	122 (36%)	0
Kyngingartregða	Mjög algengar	82 (24%)	3 (0,9%)
Niðurgangur	Mjög algengar	84 (25%)	4 (1,2%)
Munnbólga ⁸	Mjög algengar	67 (20%)	4 (1,2%)
Ógleði	Mjög algengar	64 (19%)	0
Hægðatregða	Mjög algengar	61 (18%)	0
Kviðverkir*	Mjög algengar	35 (10%)	1 (0,3%)
Uppköst	Mjög algengar	34 (10%)	2 (0,6%)
Húd og undirhúð			
Útbrot*	Mjög algengar	132 (39%)	12 (3,5%)
Húðröskun*	Mjög algengar	145 (43%)	0
Vefjaburrkur ⁹	Mjög algengar	109 (32%)	0
Kláði	Mjög algengar	79 (23%)	1 (0,3%)
Naglaröskun*	Mjög algengar	191 (56%)	0
Hárlos	Algengar	30 (9%)	0
Stoðkerfi og bandvefur			
Stoðkerfisverkir*	Mjög algengar	164 (48%)	12 (3,5%)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Preyta*	Mjög algengar	147 (43%)	12 (3,5%)
Þyngdartap	Mjög algengar	134 (40%)	11 (3,2%)
Hiti*	Mjög algengar	113 (33%)	6 (1,8%)
Verkir*	Mjög algengar	76 (22%)	7 (2,1%)
Bjúgur ¹⁰	Mjög algengar	59 (17%)	0
Viðbrögð á stungustað ¹¹	Mjög algengar	45 (13%)	0
Kuldahrollur	Mjög algengar	39 (12%)	1 (0,3%)
Rannsóknaniðurstöður			
Lækkað fibrínógen	Mjög algengar	52 (15%)	12 (3,5%)
Lengdur virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time (aPTT))	Mjög algengar	49 (15%)	0
Hækkun transamínasa ¹²	Mjög algengar	48 (14%)	12 (3,5%)
Hækkun INR gilda (International Normalised Ratio)	Mjög algengar	47 (14%)	1 (0,3%)
Hækkun gamma-glútamýltransferasa	Mjög algengar	36 (11%)	16 (4,7%)

Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt MedDRA útgáfu 24.0.

‡ Í samræmi við CTCAE v4.03, hæsta stig eiturverkunar fyrir bragðtruflun er 2 og hæsta stig eiturverkunar fyrir munnþurrk er 3.

* Safnheiti

M.a. banvæn útkoma

1 Blæðing felur í sér: blæðingu í táru, blóðnasir, margúl, blóðmigu, blæðingu í neðri hluta meltingarvegar, blæðingu kringum auga, punktblæðingu, blæðingu frá endaparmi, innanbastsblæðingu og blæðingu frá leggöngum.

2 Gammaglóbúlín-lækkun felur í sér: gammaglóbúlín-lækkun og/eða einstaklinga með IgG rannsóknargildi undir 500 mg/dl eftir meðferð með talquetamabi.

3 Heilakvilli felur í sér: æsingur, minnisleysi, málstol, hæg hugsun, ruglástand, óráð, vistarfíring, heilakvilli, ofskynjanir, svefnhöfði, minniskerðing, eirðarleysi, svefnröskun og svefnþrungu.

4 Hreyfitruflun felur í sér: rithömlun, raddtruflun, röskun á göngulagi, vöðvakippir, vöðvaslappleiki og skjálfti.

5 Skyntaugakvilli felur í sér: tilfinningartruflun, snertiskynsminnkun, snertiskynsminnkun í munni, taugaverkur, útlægur skyntaugakvilli, settaugarbólga og andarkjarnabólga.

6 Mæði felur í sér: bráð öndunarbilun, mæði, áreynslumæði, öndunarbilun og hraðöndun.

7 Bragðtruflun felur í sér: bragðstol, bragðtruflun, vanbragð og bragðröskun.

8 Munnbólga felur í sér: varabólga, tungubólga, tungusviði, sáramyndun í munni, óþægindi í munni, roði í slímhúð í munni, verkir í munni, munnbólga, bólgin tunga, óþægindi í tungu, tunguroði, tungubjúgur og sáramyndun á tungu.

9 Vefjapurkur felur í sér: augnþurrkur, húðþurrkur og vefjapurkur.

10 Bjúgur felur í sér: vökvasöfnun, þroti í tannholdi, ofdreymi, þroti í liðum, þroti í vörum, bjúgur, útlímabjúgur, augntóttarbjúgur, þroti í útlímum og þroti.

11 Viðbrögð á stungustað felur í sér: óþægindi á stungustað, roði á stungustað, blæðing á stungustað, bólga á stungustað, erting á stungustað, skella á stungustað, kláði á stungustað, útbrot á stungustað og viðbrögð á stungustað.

12 Hækkun transamínasa felur í sér: hækkun alanín-aminótransferasa, hækkun aspartat-aminótransferasa og hækkun transamínasa.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Boðefnafár

Í MonumenTAL-1 (N=339) varð vart við boðefnafár hjá 77% sjúklinga. Flest tilvik voru af stigi 1 eða 2 og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 1,5% sjúklinga. Hjá þrjátíu og einu prósentu (31%) sjúklinga komu fram fleiri en eitt tilvik boðefnafárs. Flest tilvik áttu sér stað meðan á smáhækkandi skömmtun stóð eftir skammt sem nam 0,01 mg/kg (29%), skammt sem nam 0,06 mg/kg (44%), skammt sem nam 0,3 mg/kg (hjá sjúklingum sem fengu skammta á tveggja vikna fresti; 33%) eða upphaflegan meðferðarskammt (0,4 mg/kg [30%] eða 0,8 mg/kg [12%]). Færri en 4% tilvika boðefnafárs áttu sér stað frá og með viku 5 og öll tilvik voru af stigi 1. Miðgildi tíma þar til boðefnafár kom fram var 27 klst. eftir síðasta skammtinn, 91% tilvika komu fram innan 48 klst. eftir síðasta skammtinn og miðgildi lengdar var 17 klst. Notast var við tocilizumab, barkstera og tocilizumab ásamt barksterum til að meðhöndla boðefnafár í 39%, 5% og 3,5% tilvika boðefnafárs, í þessari sömu röð. Klínísk teikn og einkenni boðefnafárs geta verið, en takmarkast ekki við, hiti (76%), lágþrýstingur (15%), kuldahrollur (12%), súrefnisskortur (7%), höfuðverkur (4,7%), hraðtaktur (5%) og hækkun transamínasa (aspartat aminótransferasi [1,5%] og alanín aminótransferasi [0,9%]).

Eiturverkanir á taugar

Í MonumenTAL-1 (N=339) var tilkynnt um taugaeiturverkanir hjá 29% sjúklinga sem fengu TALVEY. Taugaeiturverkanir voru af stigi 1 (17%), stigi 2 (11%), stigi 3 (2,3%) eða stigi 4 (0,3%). Sú taugaeiturverkun sem oftast var tilkynnt um var höfuðverkur (9%).

Upplýsingum um heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum var aðeins safnað á 2. stigi rannsóknarinnar MonumenTAL-1. Hjá sjúklingunum 265 á 2. stigi rannsóknarinnar kom heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum fram hjá 9,8% (n=26) sjúklinga. Flest tilvik voru af stigi 1 eða 2 og tilvik af stigi 3 og 4 komu fram hjá 2,3% sjúklinga. Algengustu klínísku einkenni heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum sem tilkynnt var um voru ruglástand (3,8%), vistarfíring (1,9%), svefntruangi (1,9%) og skert meðvitund (1,9%). Sextíu og átta prósent (68%) komu fram samtímis boðefnafári (meðan á boðefnafári stóð eða innan 7 daga eftir að það gekk til baka). Þrjú prósent (3%) sjúklinga fengu fleiri en eitt tilvik heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum. Auk þess var tilkynnt um eitt banvænt tilvik heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum í MonumenTAL-1. Flestir sjúklingar fengu heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum meðan á smáhækkandi skömmtun stóð eftir skammt sem nam 0,01 mg/kg, skammt sem nam 0,06 mg/kg eða upphaflegan meðferðarskammt (0,4 mg/kg og 0,8 mg/kg) (3% hver). Miðgildi tíma þar til heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum kom fram var 28 klst. eftir síðasta skammtinn, 68% tilvika komu fram innan 48 klst. eftir síðasta skammtinn, 32% tilvika komu fram eftir 48 klst. og miðgildi lengdar heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum var 9 klst.

Eiturverkanir í munni

Í MonumenTAL-1 (N=339) voru sjötíu og átta prósent (78%) sjúklinga með tilvik af stigi 1 eða 2 og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 2% sjúklinga. Greint var frá eiturverkunum í munni sem fela í sér bragðskynstruflanir, munnþurrk, kyngingarörðugleika og munnbólgu.

Alvarlegar sýkingar

Í MonumenTAL-1 (N=339) komu sýkingar af stigi 3 eða stigi 4 fram hjá 19% sjúklinga. Banvænar sýkingar komu fram hjá 1,5% sjúklinga: lungnabólga af völdum COVID-19, sveppasótt, sýking og sýklasóttarlost. Sýkingin sem oftast var tilkynnt um ($\geq 2\%$) af stigi 3 eða 4 var lungnabólga. Vart varð við daufkyrningafæð ásamt hita hjá 1% sjúklinga og 1,2% fengu alvarlega daufkyrningafæð ásamt hita. Sjá upplýsingar um effirlit og meðhöndlun í kafla 4.4.

Gammaglóbúlínlækkun

Tilkynnt var um IgG-gildi eftir upphafsgildi sem voru lægri en 500 mg/dl og samræmdust gammaglóbúlínlækkun hjá 64% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,4 mg/kg skömmtum af talquetamabi vikulega, 66% sjúklinga sem fengu 0,8 mg/kg skammta á tveggja vikna fresti og hjá 71% sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með eigin T-frumum (sjá kafla 4.4).

Húðviðbrögð

Í MonumenTAL-1 (N=339) voru flest tilfelli útbrot af stigi 1 eða 2 og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 3,5% sjúklinga. Miðgildi tíma frá fyrsta meðferðarskammti og þar til útbrot komu fram var 22 dagar. Flestar eiturverkanir á húð sem ekki voru útbrot voru af stigi 1 eða 2 og kláði af stigi 3 kom fram hjá 0,3% sjúklinga. Naglaraskanir komu fram hjá 56% sjúklinga og voru af stigi 1 eða 2. Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun í kafla 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni og teikn

Hámarksskammtur sem þolist af talquetamabi hefur ekki verið ákvarðaður. Skammtar sem námu allt að 1,2 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti og 1,6 mg/kg í hverjum mánuði voru gefnir í klínískum rannsóknum.

Meðferð

Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast með sjúklingi með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi einkennameðferð tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**.

Verkunarháttur

Talquetamab er tvísértækt IgG4-PAA-mótefni sem virkar gegn GPRC5D- og CD3-viðtökum á T-frumum.

Talquetamab ýtir undir aukna frumuskemmandi virkni T-frumna með því að safna T-frumum sem tjá CD3 að frumum sem tjá GPRC5D. Þetta leiðir til virkjunar T-frumna og virkjar í kjölfarið sundrun frumna sem tjá GPRC5D vegna seytingar gatapróteins og ýmissa búlara (granzymes) sem geymdir eru í seytilöðrum T-drápsfrumna. GPRC5D í plasmafrumum hefur mjög litla eða enga greinanlega tjáningu á B-frumum og B-forverafrumum og byggt á tjáningu þess virkar talquetamab einkum á mergæxlisfrumur.

Lyfhrif

Innan mánaðar eftir að meðferð var hafin með talquetamabi varð vart við virkjun og endurdreifingu T-frumna og virkjun boðefna í sermi.

Verkun og öryggi

Verkun staklyfsmeðferðar með TALVEY var metin hjá sjúklingum með endurkomin eða þrálát mergæxli í opinni fjölsetra rannsókn með stökum armi, MonumenTAL-1. Í rannsókninni tóku þátt sjúklingar sem höfðu áður fengið a.m.k. þrjár meðferðir, þ.m.t. með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og einstofna and-CD38 mótefni. Sjúklingar sem fengu meðferð með eigin T-frumum innan þriggja mánaða, sem höfðu áður fengið boðefnafár af stigi 3 eða hærra í tengslum við meðferð með eigin T-frumum, sem höfðu fengið ósamgena stofnfrumuigræðslu á síðustu 6 mánuðum, sem höfðu fengið samgena stofnfrumuigræðslu innan 3 mánaða, sem höfðu fengið slag eða flog á síðustu 6 mánuðum, með einkenni í miðtaugakerfi eða klínísk teikn tengd mergæxli í heilahimnu, með plasmafrumuhvítblæði, með virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða skráða sögu um slíkt fengu ekki að taka þátt í rannsókninni nema í tilfellum þar sem um var að ræða skjallbletti, ofnæmishúðbólgu í æsku sem gengið hafði til baka, POEMS-heilkenni, frumkomið léttkeðjumýlildi eða sögu um Graves-sjúkdóm þar sem virkni skjaldkirtils var orðin eðlileg á ný byggt á klínískum einkennum og prófum á rannsóknarstofu.

Sjúklingar fengu 0,4 mg/kg af TALVEY undir húð vikulega eftir tvo smáhækkandi skammta (0,01 og 0,06 mg/kg) í fyrstu viku meðferðarinnar, eða 0,8 mg/kg af TALVEY undir húð á tveggja vikna fresti eftir þrjá smáhækkandi skammta (0,01; 0,06 og 0,3 mg/kg), þar til sjúkdómur versnaði eða óviðunandi eiturverkanir komu fram. Sjúklingar voru lagðir inn á sjúkrahús til eftirlits í a.m.k. 48 klst. eftir hvern skammt af TALVEY meðan á smáhækkandi skömmun stóð.

Hjá sjúklingunum 143 sem fengu meðferð með 0,4 mg/kg af TALVEY vikulega og höfðu ekki fengið meðferð með eigin T-frumum áður var miðgildi aldurs 67 ár (á bilinu: 46 til 86), 55% voru karlkyns, 90% voru hvítir og 8% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 5 meðferðir áður (á bilinu: 2 til 13) og 78% sjúklinga höfðu áður fengið samgena stofnfrumuigræðslu. Niútiú og fjögur prósent (94%) sjúklinga svöruðu ekki síðustu meðferð og 74%

svöruðu ekki meðferð með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og and-CD38 mótefni. Hjá sjúklingunum 132 þar sem frumuérðafraeðilegar upplýsingar lágu fyrir í upphafi var áhættumikla frumuérðafraeðilega þætti (t(4:14), t(14:16), og/eða del(17p)) að finna hjá 31% sjúklinga. Tuttugu og þrjú prósent (23%) sjúklinga voru með plasmafrumuæxli utan mergs.

Hjá sjúklingunum 145 sem fengu meðferð með 0,8 mg/kg af TALVEY á tveggja vikna fresti og höfðu ekki fengið meðferð með eigin T-frumum áður var miðgildi aldurs 67 ár (á bilinu: 38 til 84), 57% voru karlkyns, 86% voru hvítir og 6% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 5 meðferðir áður (á bilinu: 2 til 17) og 79% sjúklinga höfðu áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Níutíu og fjögur prósent (94%) sjúklinga svöruðu ekki síðustu meðferð og 69% svöruðu ekki meðferð með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og and-CD38 mótefni. Hjá sjúklingunum þar sem frumuérðafraeðilegar upplýsingar lágu fyrir í upphafi var áhættumikla frumuérðafraeðilega þætti (t(4:14), t(14:16), og/eða del(17p)) að finna hjá 29% sjúklinga. Tuttugu og sex prósent (26%) sjúklinga voru með plasmafrumuæxli utan mergs.

Verkunarniðurstöður voru byggðar á heildarsvörunartíðni sem ákvörðuð var af óháðri matsnefnd í samræmi við viðmið Alþjóðlegs vinnuhóps um mergæxli (IMWG criteria). Miðgildi lengdar eftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu 0,4 mg/kg af TALVEY vikulega var 18,8 mánuðir. U.þ.b. 51,5% svarenda viðhéldu svörun í a.m.k. 9 mánuði.

Tafla 8: Verkunarniðurstöður fyrir MMY1001 (MonumenTAL-1) hjá sjúklingum sem fengu 0,4 mg/kg af TALVEY vikulega

	0,4 mg/kg vikulega^a (N=143)
Heildarsvörunartíðni (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Full strengisvörun (sCR)	23,8%
Full svörun (CR)	9,8%
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	25,9%
Hlutasvörun (PR)	14,7%
Svörunarlengd (DOR)	
Fjöldi svarenda	106
Miðgildi svörunarlengdar (95% CI) (mánuðir)	9,5 (6,7; 13,3)
Tími fram að fyrstu svörun	
Fjöldi svarenda	106
Miðgildi (á bilinu) (mánuðir)	1,2 (0,2; 10,9)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa (MRD)^a	
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð, n (%)	44 (30,8%)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa ^b hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun eða fullri strengisvörun	
Fjöldi sjúklinga með fulla svörun eða betra	N=48
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa, n (%)	26 (54,2%)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI=öryggisbil; MRD= lágmarkssjúkdómsleifar

^a Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa er skilgreint sem það hlutfall þátttakenda sem náði neikvæðri stöðu hvað varðar lágmarkssjúkdómsleifar (við 10^{-5}) á einhverjum tímapunkti eftir upphafsskammtinn og áður en sjúkdómur versnaði eða meðferð var gefin við mergæxli í kjölfarið.

^b Eingöngu er tekið tillit til mats á lágmarkssjúkdómsleifum (10^{-5} prófunarmörk) framkvæmt innan 3 mánaða eftir að fullri svörun/fullri strengisvörun var náð og fram að dauða/versnun/síðari meðferð (sértæk).

Miðgildi lengdar eftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu 0,8 mg/kg af TALVEY á tveggja vikna fresti var 12,7 mánuðir. U.þ.b. 76,3% svarenda viðhéldu svörun í a.m.k. 9 mánuði.

Tafla 9: Verkunarniðurstöður fyrir MMY1001 (MonumenTAL-1) hjá sjúklingum sem fengu 0,8 mg/kg af TALVEY á tveggja vikna fresti

	0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti^a (N=145)
Heildarsvörunartíðni (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Full strengisvörun (sCR)	29,7%
Full svörun (CR)	9,0%
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	22,1%
Hlutasvörun (PR)	11,0%
Svörunarlengd (DOR)	
Fjöldi svarenda	104
Miðgildi svörunarlengdar (95% CI) (mánuðir)	EM (13,0, EM)
Tími fram að fyrstu svörun	
Fjöldi svarenda	104
Miðgildi (á bilinu) (mánuðir)	1,3 (0,2; 9,2)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa (MRD)^a	
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð, n (%)	43 (29,7%)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa ^b hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun eða fullri strengisvörun	
Fjöldi sjúklinga með fulla svörun eða betra	N=56
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa, n (%)	24 (42,9%)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI= öryggisbil; MRD= lágmarkssjúkdómsleifar; EM=ekki hægt að meta

^a Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa er skilgreint sem það hlutfall þátttakenda sem náði neikvæðri stöðu hvað varðar lágmarkssjúkdómsleifar (við 10^{-5}) á einhverjum tímapunkti eftir upphafsskammtinn og áður en sjúkdómur versnaði eða meðferð var gefin við mergæxli í kjölfarið.

^b Eingöngu er tekið tillit til mats á lágmarkssjúkdómsleifum (10^{-5} prófunarmörk) framkvæmt innan 3 mánaða eftir að fullri svörun/fullri strengisvörun var náð og fram að dauða/versnun/síðari meðferð (sértæk).

Niðurstöður varðandi heildarsvörunartíðni voru sambærilegar í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, þ.m.t. fjöldi fyrri meðferða, skortur á svörun við fyrri meðferð og frumuérfaðraðileg áhætta í upphafi.

Ónæmissvörun

Í MonumenTAL-1 voru 328 sjúklingar sem fengu staklyfsmeðferð með talquetamabi undir húð sem nam 0,4 mg/kg vikulega eða sem nam 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti, með eða án fyrri meðferðar með eigin T-frumum, metnir með tilliti til mótetna gegn talquetamabi. Eftir meðferð með 0,4 mg/kg vikulega eða 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti mynduðu 106 sjúklingar af 328 (32,3%) mótetna gegn talquetamabi.

Takmarkaður fjöldi einstaklinga með mótetna gegn talquetamabi og skortur á upplýsingum um hlutleysandi mótetna gegn talquetamabi koma í veg fyrir afdráttarlausu niðurstöðu varðandi áhrif hlutleysandi mótetna gegn talquetamabi á klínískar breytur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TALVEY hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

0,4 mg/kg skammtur vikulega

Lyfjahvörf talquetamabs voru nokkurn veginn í hlutfalli við skammta eftir gjöf undir húð á skammtabili frá 0,005 til 0,8 mg/kg vikulega (0,0125 til 2 sinnum ráðlagður 0,4 mg/kg vikulegur skammtur). Uppsöfnunarhlutfallið hvað varðar 1. og 7. vikulega 0,4 mg/kg skammtinn af talquetamabi var 3,9-falt fyrir C_{max} og 4,5-falt fyrir AUC_{tau} .

Lyfjahvarfabreytur fyrir talquetamab eftir 1. og 7. ráðlagðan 0,4 mg/kg vikulegan skammt koma fram í töflu 10.

Tafla 10: Lyfjahvarfabreytur fyrir talquetamab eftir fyrsta og sjöunda ráðlagðan vikulegan skammt (0,4 mg/kg) hjá sjúklingum með endurkomin eða þrálát mergæxli í MonumenTAL-1

Lyfjahvarfabreytur	1. skammtur með 0,4 mg/kg	7. skammtur með 0,4 mg/kg
T_{max} (dagar)	2,93 (0,98 – 7,75) (n=21)	2,01 (0,94 – 5,97) (n=13)
C_{max} (ng/ml)	1.568 ± 1.185 (n=21)	3.799 ± 2.411 (n=13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2.548 ± 1.308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·klst./ml)	178.101 ± 130.802 (n=17)	607.297 ± 371.399 (n=10)

T_{max} = Tími fram að C_{max} ; C_{max} = Hámarksþéttni talquetamabs í sermi; C_{trough} = Þéttni talquetamabs í sermi fyrir næsta skammt; AUC_{tau} = Flatarmál undir ferli fyrir þéttni-tíma á meðan skammtar voru gefnir vikulega. Upplýsingar koma fram sem meðaltal ± staðalfrávik, nema fyrir T_{max} sem er skráð sem miðgildi (lágmark - hámark).

0,8 mg/kg skammtur á tveggja vikna fresti

Lyfjahvörf talquetamabs voru nokkurn veginn í hlutfalli við skammta eftir gjöf undir húð á skammtabili frá 0,8 mg/kg til 1,2 mg/kg á tveggja vikna fresti (1,0 til 1,5 sinnum ráðlagður 0,8 mg/kg skammtur á tveggja vikna fresti). Uppsöfnunarhlutfallið hvað varðar 1. og 5. skammtinn af 0,8 mg/kg af talquetamabi gefið á tveggja vikna fresti var 2,3-falt fyrir C_{max} og 2,2-falt fyrir AUC_{tau} .

Lyfjahvarfabreytur fyrir talquetamab eftir 1. og 5. ráðlagðan 0,8 mg/kg viðhaldsskammt gefinn á tveggja vikna fresti koma fram í töflu 11.

Tafla 11: Lyfjahvarfabreytur fyrir talquetamab eftir fyrsta og fimmta ráðlagðan skammt (0,8 mg/kg) gefinn á tveggja vikna fresti hjá sjúklingum með endurkomin eða þrálát mergæxli í MonumenTAL-1

Lyfjahvarfabreytur	1. skammtur með 0,8 mg/kg	5. skammtur með 0,8 mg/kg
T_{max} (dagar)	2,83 (1,68 – 13,98) (n=33)	2,85 (0,96 – 7,82) (n=19)
C_{max} (ng/ml)	2.507 ± 1.568 (n=33)	4.161 ± 2.021 (n=19)
C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1.831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·klst./ml)	675.764 ± 399.680 (n=28)	1.021.059 ± 383.417 (n=17)

T_{max} = Tími fram að C_{max} ; C_{max} = Hámarksþéttni talquetamabs í sermi; C_{trough} = Þéttni talquetamabs í sermi fyrir næsta skammt; AUC_{tau} = Flatarmál undir ferli fyrir þéttni-tíma á meðan skammtar voru gefnir á tveggja vikna fresti. Upplýsingar koma fram sem meðaltal ± staðalfrávik, nema fyrir T_{max} sem er skráð sem miðgildi (lágmark - hámark).

Frásög

Byggt á líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var dæmigert gildi fyrir aðgengi talquetamabs 62% við gjöf undir húð samanborið við skömmtun í bláæð.

Við skammtaáætlun með gjöf 0,4 mg/kg vikulega var miðgildi (bil) T_{max} fyrir talquetamab eftir 1. og 7. meðferðarskammt 3 dagar (1 til 8) og 2 dagar (1 til 6), í þessari röð.

Við skammtaáætlun með gjöf 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti var miðgildi (bil) T_{max} fyrir talquetamab eftir 1. og 5. meðferðarskammt 3 dagar (2 til 14) og 3 dagar (1 til 8), í þessari röð.

Dreifing

Byggt á líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var dæmigert gildi fyrir dreifingarrúmmál 4,3 l (22% fráviksstuðull) í miðhólfi og 5,8 l (83% fráviksstuðull) í úthólfi.

Brotthvarf

Talquetamab sýndi línulega úthreinsun sem var bæði háð og óháð tíma. Byggt á líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og *post hoc* breytum þátttakenda sem fengu skammta með gjöf undir húð (N=392) er miðgildi heildarúthreinsunar 1,64 l/dag við upphafsmeðferð og 0,80 l/dag við jafnvægi. Tímaháð úthreinsun var 48,8% heildarúthreinsunar við upphafsmeðferð og síðan átti sér stað veldisminnkun í < 5% í kringum viku 16. Í viku 16 náði þéttni-tímahlutfall að verða 90% þéttni við jafnvægi, bæði hvað varðar skammtaáætlun með 0,4 mg/kg vikulega og 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti. Miðgildi lokahelmingunartíma var 7,56 dagar við upphafsmeðferð og 12,2 dagar við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Í lyfjavarfaggreiningu voru 86% hvítir einstaklingar (n=424), 9% svartir (n=43), 2,2% Asíubúar (n=11) og 2,8% aðrir (n=14). Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu kynþáttur, kyn og líkamsþyngd (á bilinu: 40 til 143 kg) ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf talquetamabs.

Börn

Lyfjahvörf TALVEY hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum 17 ára og yngri.

Aldraðir

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum gefa til kynna að aldur (33 til 86 ára) hafi ekki áhrif á lyfjahvörf talquetamabs. Aðeins lágu fyrir takmarkaðar upplýsingar um sjúklinga sem eru ≥ 85 ára (sjá töflu 12).

Tafla 12: Hlutfall aldraðra einstaklinga í rannsóknum á lyfjahvörfum með talquetamabi

	Aldur 65-74 ára (fjöldi eldri einstaklinga/heildarfjöldi)	Aldur 75-84 ára (fjöldi eldri einstaklinga/heildarfjöldi)	Aldur 85+ ára (fjöldi eldri einstaklinga/heildarfjöldi)
Rannsóknir á lyfjahvörfum	181/492	73/492	1/492

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með talquetamabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum gefa til kynna að vægt (60 ml/mín. ≤ heildar gaukulsíunarhraði (GFR) < 90 ml/mín.) eða í meðallagi (30 ml/mín. ≤ heildar GFR < 60 ml/mín.) skert nýrnastarfsemi hafi ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf talquetamabs. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrjarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með talquetamabi hjá sjúklingum með skerta lifrjarstarfsemi.

Byggt á flokkun NCI, gefa niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum til kynna, að væg skerðing á lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1 til 1,5 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) og öll gildi aspartat-aminótransferasa (ASAT) eða heildargallrauði ≤ ULN og ASAT > ULN hafi ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf talquetamabs. Takmarkaðar upplýsingar (n=2) liggja fyrir hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Prófúnarsameind þoldist vel í altækum rannsóknum á eiturverkunum hjá cynomolgus öpum en niðurstöður þessara rannsókna, sem framkvæmdar voru á eðlilegum og heilbrigðum öpum, hafa takmarkað gildi fyrir sjúklinga með mergæxli.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á dýrum til að meta möguleg krabbameinsvaldandi áhrif eða eiturverkanir á erfðafni af völdum talquetamabs.

Eiturefnafræðilegar upplýsingar varðandi æxlun og upplýsingar um frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á dýrum til að meta áhrif talquetamabs á æxlun og fósturþroska. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif talquetamabs á frjósemi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

EDTA dínatríum salt díhýdrat
Ísedik
Pólýsorbit 20
Natríumasetat trínhýdrat
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár.

Undirbúin sprautu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 24 klst. við 2 til 8°C og síðan í allt að 24 klst. við hitastig sem nemur 15°C til 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki meiri en sem nemur 24 klst. við 2 til 8°C, nema undirbúningur hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður. Fargið eftir lengri geymslu en 24 klst. í kæli eða meira en 24 klst. við herbergishita.

Geyma skal undirbúna sprautu á þann hátt að hún sé varin gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

TALVEY 2 mg/ml stungulyf, lausn

1,5 ml af stungulyfi, lausn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með tappa úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með ljósgrænu smelluloki, sem inniheldur 3 mg af talquetamabi.

Pakkingastærð með 1 hettuglasi.

TALVEY 40 mg/ml stungulyf, lausn

1 ml af stungulyfi, lausn í hettuglasi úr gleri af gerð 1 með tappa úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með fjólubláu smelluloki, sem inniheldur 40 mg af talquetamabi.

Pakkingastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

TALVEY hettuglösin eru fáanleg sem stungulyf, lausn sem er tilbúin til notkunar og þarf ekki að þynna fyrir gjöf.

Ekki skal blanda saman hettuglösum með mismunandi styrk af TALVEY til að fá meðferðarskammt.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning og gjöf TALVEY.

Undirbúningur TALVEY

- Sjá upplýsingar um undirbúning TALVEY í eftirfarandi töflum sem hafðar eru til viðmiðunar
 - Nota skal töflu 13 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglasa byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,01 mg/kg skammtur er gefinn með TALVEY 2 mg/ml hettuglasi.

Tafla 13: 0,01 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með TALVEY 2 mg/ml hettuglasi

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglasa (1 hettuglas = 1,5 ml)
0,01 mg/kg skammtur	35 til 39	0,38	0,19	1
	40 til 45	0,42	0,21	1
	46 til 55	0,5	0,25	1
	56 til 65	0,6	0,3	1
	66 til 75	0,7	0,35	1
	76 til 85	0,8	0,4	1
	86 til 95	0,9	0,45	1
	96 til 105	1,0	0,5	1
	106 til 115	1,1	0,55	1
	116 til 125	1,2	0,6	1
	126 til 135	1,3	0,65	1
	136 til 145	1,4	0,7	1
	146 til 155	1,5	0,75	1
156 til 160	1,6	0,8	1	

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Nota skal töflu 14 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,06 mg/kg skammtur er gefinn með TALVEY 2 mg/ml hettuglasi.

Tafla 14: 0,06 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með TALVEY 2 mg/ml hettuglasi

0,06 mg/kg skammtur	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,5 ml)
	35 til 39	2,2	1,1	1
	40 til 45	2,6	1,3	1
	46 til 55	3	1,5	1
	56 til 65	3,6	1,8	2
	66 til 75	4,2	2,1	2
	76 til 85	4,8	2,4	2
	86 til 95	5,4	2,7	2
	96 til 105	6	3	2
	106 til 115	6,6	3,3	3
	116 til 125	7,2	3,6	3
	126 til 135	7,8	3,9	3
	136 til 145	8,4	4,2	3
	146 til 155	9	4,5	3
156 til 160	9,6	4,8	4	

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Nota skal töflu 15 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,4 mg/kg skammtur er gefinn með TALVEY 40 mg/ml hettuglasi.

Tafla 15: 0,4 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með TALVEY 40 mg/ml hettuglasi

0,4 mg/kg skammtur	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,0 ml)
	35 til 39	14,8	0,37	1
	40 til 45	16	0,4	1
	46 til 55	20	0,5	1
	56 til 65	24	0,6	1
	66 til 75	28	0,7	1
	76 til 85	32	0,8	1
	86 til 95	36	0,9	1
	96 til 105	40	1	1
	106 til 115	44	1,1	2
	116 til 125	48	1,2	2
	126 til 135	52	1,3	2
	136 til 145	56	1,4	2
	146 til 155	60	1,5	2
156 til 160	64	1,6	2	

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Nota skal töflu 16 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,8 mg/kg skammtur er gefinn með TALVEY 40 mg/ml hettuglasi.

Tafla 16: 0,8 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með TALVEY 40 mg/ml hettuglasi

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,0 ml)
0,8 mg/kg skammtur	35 til 39	29,6	0,74	1
	40 til 45	34	0,85	1
	46 til 55	40	1	1
	56 til 65	48	1,2	2
	66 til 75	56	1,4	2
	76 til 85	64	1,6	2
	86 til 95	72	1,8	2
	96 til 105	80	2	2
	106 til 115	88	2,2	3
	116 til 125	96	2,4	3
	126 til 135	104	2,6	3
	136 til 145	112	2,8	3
	146 til 155	120	3	3
	156 til 160	128	3,2	4

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Ganga skal úr skugga um að TALVEY stungulyf, lausn sé litlaus eða ljósgul. Ekki skal nota lausnina ef hún er óeðlileg að lit, gruggug eða ef í henni eru utanaðkomandi agnir.
- Taka skal hettuglas með viðeigandi styrk af TALVEY úr kæli (2°C til 8°C) og láta standa og ná herbergishita (15°C til 30°C) í a.m.k. 15 mínútur. Ekki skal hita hettuglasið með TALVEY á neinn annan hátt.
- Þegar herbergishita er náð skal þyrlla hettuglasinu varlega í u.þ.b. 10 sekúndur til blöndunar. Hristið ekki.
- Draga skal nauðsynlegt inndælingarrúmmál af TALVEY úr hettuglasinu/hettuglösunum með flutningsnál upp í sprautu af viðeigandi stærð.
 - Inndælingarrúmmál á ekki að vera meira en 2,0 ml í hvert skipti. Ef nota þarf meira en 2,0 ml fyrir einn skammt skal deila magninu jafnt á fleiri sprautur.
- TALVEY er samrýmanlegt við inndælingarnálar úr ryðfríu stáli og sprautur úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati.
- Skipta skal flutningsnálinni út fyrir inndælingarnál af viðeigandi stærð.
- Ef sprautan er geymd í kæli eftir undirbúning skal láta hana ná herbergishita fyrir gjöf.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. Ágúst 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem TALVEY er markaðssett fái allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem koma til með að nota talquetamab aðgang að/afhent sjúklingakort með upplýsingum og útskýringum fyrir sjúklinga um áhættu tengda boðefnafári og eiturverkunum á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum. Á sjúklingakortinu er

einnig að finna aðvörunarorð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings um að sjúklingurinn noti talquetamab.

Sjúklingakortið felur í sér eftirfarandi meginskilaboð:

- Lýsing á helstu teiknum og einkennum boðefnafárs og eiturverkana á taugar, þ.m.t. heilkennis eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum
- Upplýsingar um hvenær leita skuli tafarlaust neyðaraðstoðar á heilbrigðisstofnun, ef vart verður við teikn og einkenni boðefnafárs eða eiturverkana á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum
- Áminning um að sjúklingar skuli halda sig nærri heilbrigðisstofnun í 48 klst. eftir gjöf allra skammtanna í skammtaáætlun með smáhækkandi skömmtun
- Tengiliðaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Fyrir markaðssetningu talquetamabs í hverju aðildarríki, verður markaðsleyfishafinn í samvinnu við viðeigandi yfirvöld að samþykka innihald og framsetningu fræðsluefnisins.

Markaðsleyfishafinn verður að tryggja að allt heilbrigðisstarfsfólk sem gæti ávísað eða gefið talquetamab í aðildarríkjum þar sem talquetamab er markaðssett fái afhent fræðsluefni:

- sem tryggir meðvitund um hættu á eiturverkunum á taugar, þ.m.t. heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) og veitir ráðleggingar til að lágmarka hættuna, þ.m.t. upplýsingar um tíðni, alvarleika og tíma fram að upphafi einkenna hjá þeim sjúklingum sem fá meðferð með talquetamabi.
- með upplýsingum sem auðvelda að kennsl séu borin á eiturverkanir á taugar, þ.m.t. ICANS.
- með upplýsingum sem auðvelda meðhöndlun á eiturverkunum á taugar, þ.m.t. ICANS.
- með upplýsingum sem auðvelda eftirlit með eiturverkunum á taugar, þ.m.t. ICANS.
- með upplýsingum sem tryggja að greint sé frá aukaverkunum á fullnægjandi og viðeigandi hátt.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi talquetamabs sem ætlað er sem staklyfsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomin og þrálát mergæxli sem hafa fengið a.m.k. þrjár meðferðir áður, þ.m.t. með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni, og sýnt hefur verið fram á versnun sjúkdóms við eða eftir síðustu meðferð, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður rannsóknar 64407564MMY3002, slembaðri 3. stigs rannsókn þar sem talquetamab gefið undir húð samhliða daratumumabi gefnu undir húð og pomalídómíði (Tal-DP) eða talquetamab gefið undir húð samhliða daratumumabi gefnu undir húð (Tal-D) var borið saman við daratumumab gefið undir húð, pomalídómíð og dexametasón (DPd) hjá þátttakendum með endurkomin eða þrálát mergæxli.	Apríl 2027
Til þess að lýsa nánar langtímaöryggi hjá einstaklingum með mergæxli sem áður höfðu fengið ≥ 3 meðferðir, þ.m.t. með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni, og sýnt hefur verið fram á versnun sjúkdóms við eða eftir síðustu meðferð, skal markaðsleyfishafi leggja fram uppfærða öryggisskýrslu fyrir rannsókn 64407564MMY1001, opna 1/2. stigs rannsókn á hækkun skammta sem var sú fyrsta sinnar tegundar hjá mönnum, með talquetamabi sem er mannaðlagað GPRC5D x CD3 tvísértækt mótefni, hjá einstaklingum með endurkomin eða þrálát mergæxli.	Apríl 2025

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (2 mg/ml)

1. HEITI LYFS

TALVEY 2 mg/ml stungulyf, lausn
talquetamab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 1,5 ml hettuglas inniheldur 3 mg af talquetamabi (2 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, pólýsorbat 20, natríumasetat trínhýdrat, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

3 mg/1,5 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hristið ekki.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1748/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS (2 mg/ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TALVEY 2 mg/ml stungulyf
talquetamab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 mg/1,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (40 mg/ml)

1. HEITI LYFS

TALVEY 40 mg/ml stungulyf, lausn
talquetamab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 1 ml hettuglas inniheldur 40 mg af talquetamabi (40 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, pólýsorbat 20, natríumasetat trínhýdrat, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
40 mg/1 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hristið ekki.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1748/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS (40 mg/ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

TALVEY 40 mg/ml stungulyf
talquetamab
talquetamabum
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Talvey 2 mg/ml stungulyf, lausn

Talvey 40 mg/ml stungulyf, lausn

talquetamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Talvey og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Talvey
3. Hvernig Talvey er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Talvey
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Talvey og við hverju það er notað

Talvey er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið talquetamab. Talquetamab er mótefni, sem er tegund próteins sem þekkir og festir sig við tiltekin efni í líkamanum. Það er hannað til að festast við próteinið GPRC5D (G-próteintengd viðtakafjölskylda C, flokkur 5, meðlimur D), sem er að finna á krabbameinsfrumum mergæxla, og við CD3, sem er prótein á T-frumum (tegund hvítra blóðkorna). T-frumur eru hluti af náttúrulegu varnarkerfi líkamans og hjálpa til við að vernda líkamann fyrir sýkingu. Þær geta einnig eytt krabbameinsfrumum. Þegar lyfið festist við þessar frumur tengir það saman krabbameinsfrumurnar og T-frumurnar. Þetta hvetur T-frumurnar til að eyða krabbameinsfrumum mergæxla.

Talvey er notað til að meðhöndla fullorðna með mergæxli, sem er krabbamein í beinmerg. Það er notað fyrir sjúklinga sem hafa fengið a.m.k. þrjár aðrar tegundir meðferða sem hafa annaðhvort ekki virkað eða hætt að virka.

2. Áður en byrjað er að gefa Talvey

Ekki má gefa Talvey

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir talquetamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki nota Talvey ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Talvey er gefið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Talvey er gefið.

Alvarlegar aukaverkanir

Alvarlegar aukaverkanir geta komið fram eftir að þú byrjar að nota Talvey. Þú verður að segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef þær koma fram vegna þess að þær geta krafist tafarlaugar læknisaðstoðar.

Láttu læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita tafarlaust ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

- merki um kvilla sem kallast boðefnafár. Boðefnafár felur í sér alvarleg ónæmisviðbrögð með einkennum á borð við hita, lágan blóðþrýsting, kuldaþroll, öndunarerfiðleika, þreytu, höfuðverk, hraðan hjartslátt og hækkun lifrarsíma í blóði.
- áhrif á taugakerfið. Einkenni geta m.a. verið rugl, ráðvilla, syfja, skortur á árvekni, hæg hugsun eða erfiðleikar við hugsun, breytt hugsun eða skert meðvitund, ringlun, erfiðleikar með tal og að skilja tal. Sum þeirra geta verið merki um alvarleg ónæmisviðbrögð sem kallast heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS).
- vandamál tengd munnni á borð við að missa bragðskyn, munnþurrk, kyngingarerfiðleika og bólgu í slímhúð munnins.
- húðkvillar á borð við útbrot, roða og naglakvilla.
- hitatilfinning, hiti, kuldaþrollur eða skjálfti, hálsærindi eða munnangur sem geta verið einkenni sýkingar.

Talvey og bóluefni

Talaðu við læknum eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Talvey ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Mögulegt er að ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) svari bóluefninu ekki eins vel þegar þú notar þetta lyf.

Þú átt ekki að fá lifandi bóluefni, sem er ákveðin tegund bóluefnis, frá a.m.k. 4 vikum áður en meðferðin með Talvey hefst til a.m.k. 4 vikum eftir að þú færð síðasta skammtinn.

Próf og rannsóknir

Áður en þú færð Talvey mun lækningin athuga blóðið með tilliti til fjölda mismunandi blóðkorna og til að athuga hvort merki um sýkingu séu til staðar. Sýkingar verða meðhöndlaðar áður en þú byrjar að nota lyfið.

Eftir að þú færð Talvey mun lækningin fylgjast með þér með tilliti til aukaverkana. Lækningin mun einnig athuga fjölda blóðkorna reglulega þar sem blóðkornum og öðrum blóðhlutum getur fækkað þegar þú notar þetta lyf.

Börn og unglingar

Ekki á að nota Talvey hjá börnum eða unglungum yngri en 18 ára þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp og ekki er þekkt hvaða áhrif lyfið hefur á þau.

Notkun annarra lyfja samhliða Talvey

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurta lyf.

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf

Meðganga og getnaðarvarnir

Talvey getur borist frá móður til fósturs sem enn er að þroskast. Áhrif Talvey á fóstur sem enn er að þroskast eru ekki þekkt og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningnum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið.

Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með lyfinu stendur skaltu láta lækningin eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust.

Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð með Talvey er hætt. Lækningin mun athuga hvort þú sért þunguð áður en meðferð er hafin.

Ef maki þinn verður þungaður meðan þú tekur lyfið skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ef þú hefur notað lyfið á meðgöngu skal fresta bólusetningum nýbura með lifandi bóluefnum þar til barnið er a.m.k. fjögurra vikna gamalt.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Talvey berst í brjóstamjólk. Börn sem eru á brjósti geta verið í áhættu. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú byrjar á lyfinu. Læknirinn mun ákveða í samráði við þig hvort ávinningur af brjóstagjöf vegur þyngra en áhættan fyrir barnið. Ef þú og læknirinn ákveðið að notkun lyfsins skuli hætt skal ekki hafa barn á brjósti í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Akstur og notkun véla

Sumir geta fundið fyrir þreytu, sundli eða rugli meðan á notkun Talvey stendur. Ekki má aka eða nota tæki eða vélar frá því að fyrsti skammtur er gefinn og þar til a.m.k. 48 klst. eftir fyrsta meðferðarskammtinn af Talvey eða samkvæmt leiðbeiningum læknisins.

Talvey inniheldur natríum

Talvey inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Talvey er gefið

Hversu mikið er gefið

Talvey er gefið undir eftirliti læknis sem er með reynslu af meðhöndlun sjúklinga með mergæxli. Læknirinn ákveður hversu mikið af Talvey er gefið. Skammturinn af Talvey fer eftir líkamspýngd.

Talvey er annaðhvort gefið einu sinni í viku eða á 2 vikna fresti, háð skammtinum, sem hér segir:

0,4 mg/kg einu sinni í viku:

- Í fyrsta skammti færð þú 0,01 mg á hvert kg líkamspýngdar.
- Í öðrum skammti, sem er gefinn 2-4 dögum síðar, færð þú 0,06 mg á hvert kg líkamspýngdar.
- Í þriðja skammti færð þú „meðferðarskammt“ sem nemur 0,4 mg á hvert kg líkamspýngdar 2-4 dögum eftir annan skammtinn.
- Eftir þriðja skammtinn færð þú síðan „meðferðarskammt“ einu sinni í viku eftir það.
- Meðferðinni verður haldið áfram svo lengi sem Talvey skilar árangri.

Læknirinn mun hafa eftirlit með aukaverkunum eftir hvern af fyrstu þremur skömmtunum. Það er gert í 2 daga eftir hvern skammt. Haltu þig nærri heilbrigðisstofnun eftir hvern af fyrstu þremur skömmtunum svo hægt sé að bregðast við aukaverkunum.

Ef þú færð aukaverkanir eftir einhvern af fyrstu tveimur skömmtunum gæti læknirinn ákveðið að bíða í allt að 7 daga áður en þú færð næsta skammt.

0,8 mg/kg einu sinni á 2 vikna fresti:

- Í fyrsta skammti færð þú 0,01 mg á hvert kg líkamspýngdar.
- Í öðrum skammti, sem er gefinn 2-4 dögum síðar, færð þú 0,06 mg á hvert kg líkamspýngdar.
- Í þriðja skammti, sem er gefinn 2-4 dögum síðar, færð þú 0,4 mg á hvert kg líkamspýngdar.
- Í fjórða skammti færð þú „meðferðarskammt“ sem nemur 0,8 mg á hvert kg líkamspýngdar 2-4 dögum eftir þriðja skammtinn.
- Eftir fjórða skammtinn færð þú síðan „meðferðarskammt“ einu sinni á 2 vikna fresti eftir það.
- Meðferðinni verður haldið áfram svo lengi sem Talvey skilar árangri.

Læknirinn mun hafa eftirlit með aukaverkunum eftir hvern af fyrstu fjórum skömmtunum. Það er gert í 2 daga eftir hvern skammt. Haltu þig nærri heilbrigðisstofnun eftir hvern af fyrstu fjórum skömmtunum svo hægt sé að bregðast við aukaverkunum.

Ef þú færð aukaverkanir eftir einhvern af fyrstu þremur skömmtunum gæti læknirinn ákveðið að bíða í allt að 7 daga áður en þú færð næsta skammt.

Ákvörðunin um hvort gefa skuli 0,4 mg/kg einu sinni í viku eða 0,8 mg/kg á tveggja vikna fresti verður tekin í samráði við lækinn.

Hvernig lyfið er gefið

Talvey er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi með inndælingu undir húð. Það er gefið á magasvæði (í kvið) eða í læri.

Lyf sem gefin eru meðan á meðferð með Talvey stendur

Áður en fyrstu þrjú skammtarnir (ef þú færð 0,4 mg/kg líkamsþyngdar) eða fyrstu fjórir skammtarnir (ef þú færð 0,8 mg/kg líkamsþyngdar) af Talvey eru gefnir, færðu lyf sem draga úr líkum á aukaverkunum. Þau geta m.a. verið eftirfarandi:

- lyf sem draga úr ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
- lyf sem draga úr bólgu (barksterar)
- lyf sem draga úr hita (svo sem parasetamól)

Hugsanlegt er að þú fái þessi lyf einnig með seinni skömmtum af Talvey, eftir því hvort þú ert með einhver einkenni.

Einnig getur verið að þú fái önnur lyf en það fer eftir einkennum sem þú kannt að fá og sjúkrasögu.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Lyfið er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú færð of mikið (of stóran skammt) mun læknirinn athuga hvort þú færð aukaverkanir.

Ef gleymist að mæta til að fá Talvey

Mikilvægt er að mæta alltaf til að fá lyfið til að tryggja að meðferðin virki. Ef þú missir af tíma skaltu bóka annan eins fljótt og hægt er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Leita skal læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum sem geta verið slæmar og reynst banvænar.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS), sem eru alvarleg ónæmisviðbrögð sem geta haft áhrif á taugakerfið. Sum einkennin eru eftirfarandi:
 - rugltilfinning
 - skert árvekni eða meðvitund
 - ráðvilla
 - syfja
 - skert orka
 - hæg og erfið hugsun.

- Boðefnafár, sem eru alvarleg ónæmisviðbrögð. Boðefnafár getur valdið einkennum á borð við:
 - hita
 - lágan blóðþrýsting
 - kuldahroll
 - lítið súrefnismagn í blóði
 - höfuðverk
 - hraðan hjartslátt
 - hækkun lifrarensíma í blóði
- lítið magn af daufkýrningum (daufkýrningafæð), tegund hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að verjast sýkingu
- lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð), sem hjálpa til við blóðstorknun

Láttu lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru skráðar hér á eftir. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- naglakvillar
- verkir í vöðvum og beinum (stoðkerfisverkir)
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- þreyta
- kuldahrollur
- þyngdartap
- óeðlilega þurr húð eða slímhúð svo sem í munni og augum (vefjapurrkur)
- lítill fjöldi eítílfrumna (eítílfrumnafæð), tegund hvítra blóðkorna
- erfiðleikar tengdir hreyfingum eða stjórn hreyfinga (hreyfitruflun)
- sundl
- taugaskaði sem getur valdið náladofa, dofa, verkjum eða skertri verkjatilfinningu (skyntaugakvilli)
- skemmd eða sjúkdómur sem hefur áhrif á starfsemi heilans (heilakvilli)
- niðurgangur
- ógleði
- hægðatregða
- magaverkir
- uppköst
- sýking í nefi, skútum eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- kláði
- minnkuð matarlyst
- verkir
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- lág gildi kalíums í blóði (blóðkalíumlækkun)
- lág gildi fosfats í blóði (blóðfosfatlækkun)
- lág gildi magnesíums í blóði (blóðmagnesíumlækkun)
- lág gildi immúnóglóbúlíns, tegund mótefnis í blóði (gammaglóbúlínlækkun), sem getur aukið líkur á sýkingum
- þroti vegna vökvasöfnunar í líkamanum (bjúgur)
- erting eða verkir á stungustað
- hækkun lifrarensíma í blóði
- COVID-19 sýking
- blóðpróf gætu gefið til kynna lengri blóðstorknunartíma (lækkað fibrínógen, hækkun gildi INR, lengdur virkjaður tromboplastíntími)
- bakteríusýking

- verkir í munni
- sveppasýking
- hiti (sótthiti)
- höfuðverkur
- mæði
- hósti
- vandamál tengd munni og kyngingu, svo sem breytingar á bragðskyni, munnþurrkur, erfiðleikar við að kyngja og bólga í slímhúð í munni (munnbólga)
- húðvandamál á borð við húðútbrot

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- háarlos
- blæðing, sem getur verið veruleg
- sýking í lungum (lungnabólga)
- veirusýking
- blóðsýking (sýklasótt)
- lág gildi ákveðinnar gerðar af hvítum blóðkornum (daufkyrninga), ásamt hita

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Talvey

Læknirinn geymir Talvey á sjúkrahúsinu eða læknastofunni. Eftirfarandi upplýsingar eru þess vegna aðallega fyrir heilbrigðisstarfsmenn.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Áður en lyfið er notað skal skoða hvort lausnin inniheldur agnir eða er mislit. Lausnin á að vera litlaus eða ljósgul. Ekki skal nota lyfið ef það er óeðlilegt að lit, gruggugt eða ef í því eru sjáanlegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Talvey inniheldur

- Virka innihaldsefnið er talquetamab. Talvey er til í tveimur mismunandi styrkleikum:
 - 2 mg/ml – eitt 1,5 ml hettuglas inniheldur 3 mg af talquetamabi
 - 40 mg/ml – eitt 1 ml hettuglas inniheldur 40 mg af talquetamabi
- Önnur innihaldsefni eru EDTA dínatríum salt díhýdrat, ísedik, pólýsorbat 20, natríumasetat trihýdrat, súkrósi, vatn fyrir stungulyf (sjá „Talvey inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Talvey og pakkningastærðir

Talvey er stungulyf, lausn og er litlaus eða ljósgulur vökvi.

Talvey fæst í öskju sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Framleiðandi

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Talvey hettuglösin eru fánleg sem stungulyf, lausn sem er tilbúin til notkunar og þarf ekki að þynna fyrir gjöf.

Ekki skal blanda saman hettuglösum með mismunandi styrk af Talvey til að fá meðferðarskammt.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning og gjöf Talvey.

Undirbúningur Talvey

- Sjá upplýsingar um undirbúning Talvey í eftirfarandi töflum sem hafðar eru til viðmiðunar
 - Nota skal töflu 1 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,01 mg/kg skammtur er gefinn með Talvey 2 mg/ml hettuglasi.

Tafla 1: 0,01 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með Talvey 2 mg/ml hettuglasi

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,5 ml)
0,01 mg/kg skammtur	35 til 39	0,38	0,19	1
	40 til 45	0,42	0,21	1
	46 til 55	0,5	0,25	1
	56 til 65	0,6	0,3	1
	66 til 75	0,7	0,35	1
	76 til 85	0,8	0,4	1
	86 til 95	0,9	0,45	1
	96 til 105	1,0	0,5	1
	106 til 115	1,1	0,55	1
	116 til 125	1,2	0,6	1
	126 til 135	1,3	0,65	1
	136 til 145	1,4	0,7	1
	146 til 155	1,5	0,75	1
156 til 160	1,6	0,8	1	

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Nota skal töflu 2 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,06 mg/kg skammtur er gefinn með Talvey 2 mg/ml hettuglasi.

Tafla 2: 0,06 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með Talvey 2 mg/ml hettuglasi

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,5 ml)
0,06 mg/kg skammtur	35 til 39	2,2	1,1	1
	40 til 45	2,6	1,3	1
	46 til 55	3	1,5	1
	56 til 65	3,6	1,8	2
	66 til 75	4,2	2,1	2
	76 til 85	4,8	2,4	2
	86 til 95	5,4	2,7	2
	96 til 105	6	3	2
	106 til 115	6,6	3,3	3
	116 til 125	7,2	3,6	3
	126 til 135	7,8	3,9	3
	136 til 145	8,4	4,2	3
	146 til 155	9	4,5	3
156 til 160	9,6	4,8	4	

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Nota skal töflu 3 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,4 mg/kg skammtur er gefinn með Talvey 40 mg/ml hettuglasi.

Tafla 3: 0,4 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með Talvey 40 mg/ml hettuglasi

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,0 ml)
0,4 mg/kg skammtur	35 til 39	14,8	0,37	1
	40 til 45	16	0,4	1
	46 til 55	20	0,5	1
	56 til 65	24	0,6	1
	66 til 75	28	0,7	1
	76 til 85	32	0,8	1
	86 til 95	36	0,9	1
	96 til 105	40	1	1
	106 til 115	44	1,1	2
	116 til 125	48	1,2	2
	126 til 135	52	1,3	2
	136 til 145	56	1,4	2
	146 til 155	60	1,5	2
156 til 160	64	1,6	2	

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Nota skal töflu 4 til að ákvarða heildarskammt, inndælingarrúmmál og nauðsynlegan fjölda hettuglása byggt á raunverulegri þyngd sjúklings, þegar 0,8 mg/kg skammtur er gefinn með Talvey 40 mg/ml hettuglasi.

Tafla 4: 0,8 mg/kg skammtur: inndælingarrúmmál með Talvey 40 mg/ml hettuglasi

	Líkamsþyngd (kg)	Heildarskammtur ^a (mg)	Inndælingarrúmmál (ml)	Fjöldi hettuglása (1 hettuglas = 1,0 ml)
0,8 mg/kg skammtur	35 til 39	29,6	0,74	1
	40 til 45	34	0,85	1
	46 til 55	40	1	1
	56 til 65	48	1,2	2
	66 til 75	56	1,4	2
	76 til 85	64	1,6	2
	86 til 95	72	1,8	2
	96 til 105	80	2	2
	106 til 115	88	2,2	3
	116 til 125	96	2,4	3
	126 til 135	104	2,6	3
	136 til 145	112	2,8	3
	146 til 155	120	3	3
	156 til 160	128	3,2	4

^a Útreikningur á heildarskammti (mg) er byggður á námunduðu inndælingarrúmmáli (ml)

- Ganga skal úr skugga um að Talvey stungulyf, lausn sé litlaus eða ljósgul. Ekki skal nota lausnina ef hún er óeðlileg að lit, gruggug eða ef í henni eru utanaðkomandi agnir.
- Taka skal hettuglas með viðeigandi styrk af Talvey úr kæli (2°C til 8°C) og láta standa og ná herbergishita (15°C til 30°C) í a.m.k. 15 mínútur. Ekki skal hita hettuglasið með Talvey á neinn annan hátt.
- Þegar herbergishita er náð skal þyrlla hettuglasinu varlega í u.þ.b. 10 sekúndur til blöndunar. Hristið ekki.
- Draga skal nauðsynlegt inndælingarrúmmál af Talvey úr hettuglasinu/hettuglösunum með flutningsnál upp í sprautu af viðeigandi stærð.
 - Inndælingarrúmmál á ekki að vera meira en 2,0 ml í hvert skipti. Ef nota þarf meira en 2,0 ml fyrir einn skammt skal deila magninu jafnt á fleiri sprautur.
- Talvey er samrýmanlegt við inndælingarnálar úr ryðfríu stáli og sprautur úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati.
- Skipta skal flutningsnálinni út fyrir inndælingarnál af viðeigandi stærð.

Gjöf Talvey

- Talvey skal gefa með inndælingu undir húð.
- Talvey skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni með viðeigandi lækningabúnað og starfslið sem hefur fengið viðunandi þjálfun til að meðhöndla slæm viðbrögð, þ.m.t. boðefnafár.
- Gefa skal nauðsynlegt magn af Talvey með inndælingu í vef undir húð á kvið (ákjósanlegur stungustaður). Annars má gefa Talvey með inndælingu í vef undir húð á aðra staði (t.d. læri). Ef nauðsynlegt er að gefa fleiri inndælingar skal hafa a.m.k. 2 cm milli inndælinga með Talvey.
- Ekki má gefa inndælingu með Talvey í húðflúr eða ör eða húðsvæði sem eru rauð, marín, aum, hörð eða sködduð.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.