

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TALVEY 2 mg/mL soluzione iniettabile
TALVEY 40 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TALVEY 2 mg/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino da 1,5 mL contiene 3 mg di talquetamab (2 mg/mL).

TALVEY 40 mg/mL soluzione iniettabile

Un flaconcino da 1 mL contiene 40 mg di talquetamab (40 mg/mL).

Talquetamab è un anticorpo bispecifico umanizzato IgG4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) diretto contro il recettore accoppiato alle proteine G famiglia C gruppo 5 membro D (GPRC5D) ed i recettori dei cluster di differenziazione (CD3), prodotto in una coltura di cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni dose contiene 0,4 mg/mL di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

La soluzione si presenta da incolore a giallo chiaro, con pH di 5,2 e un'osmolalità di 287-290 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TALVEY in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno 3 precedenti terapie, compresi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TALVEY deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

TALVEY deve essere somministrato da un operatore sanitario e da personale medico adeguatamente formato e con attrezzature mediche appropriate per gestire reazioni severe, comprese sindrome da rilascio di citochine (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) e tossicità neurologica, tra cui la sindrome di

neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS, *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*).

Posologia

Durante la fase di trattamento secondo lo schema posologico incrementale, prima di ogni dose di TALVEY devono essere somministrati medicinali di premedicazione (vedere di seguito).

TALVEY deve essere somministrato per via sottocutanea secondo uno schema di somministrazione settimanale o ogni 2 settimane in base alla Tabella 1. Per i pazienti che ricevono talquetamab in base allo schema di somministrazione settimanale di 0,4 mg/kg di peso corporeo e che hanno ottenuto una risposta clinica confermata in occasione di almeno due valutazioni consecutive della malattia, si può prendere in considerazione il passaggio allo schema di somministrazione ogni due settimane di 0,8 mg/kg di peso corporeo.

Tabella 1. Dose raccomandata di TALVEY

Schema posologico	Fase	Giorno	Dose di TALVEY ^a
Schema di somministrazione settimanale	Dose incrementale	Giorno 1	0,01 mg/kg
		Giorno 3 ^b	0,06 mg/kg
		Giorno 5 ^b	0,4 mg/kg
	Fase di trattamento	Successivamente una volta alla settimana ^c	0,4 mg/kg
Schema di somministrazione ogni 2 settimane	Dose incrementale	Giorno 1	0,01 mg/kg
		Giorno 3 ^b	0,06 mg/kg
		Giorno 5 ^b	0,4 mg/kg
		Giorno 7 ^b	0,8 mg/kg
	Fase di trattamento	Successivamente una volta ogni 2 settimane ^c	0,8 mg/kg

^a Basata sul peso corporeo effettivo e somministrata per via sottocutanea.

^b La dose può essere somministrata da 2 a 4 giorni dopo l'ultima dose ricevuta e può essere somministrata fino a 7 giorni dopo l'ultima dose ricevuta per consentire la risoluzione delle reazioni avverse.

^c Mantenere un intervallo minimo di 6 giorni tra le dosi settimanali, e di 12 giorni tra le dosi somministrate ogni 2 settimane.

I pazienti devono essere informati di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria e devono essere monitorati per 48 ore dopo la somministrazione di tutte le dosi dello schema posologico incrementale di TALVEY per segni e sintomi di CRS e ICANS (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati con TALVEY fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Premedicazione

Da 1 a 3 ore prima di ogni dose dello schema posologico incrementale di TALVEY devono essere somministrati i seguenti medicinali di premedicazione per ridurre il rischio di CRS (vedere paragrafo 4.4):

- corticosteroidi (desametasone 16 mg, o equivalente, per via orale o endovenosa)
- antistaminico (difendramina 50 mg, o equivalente, per via orale o endovenosa)
- antipiretici (paracetamolo da 650 a 1 000 mg, o equivalente, per via orale o endovenosa)

I medicinali di premedicazione devono essere somministrati prima di ogni dose successiva nei pazienti che ripetono la dose nell'ambito dello schema posologico incrementale di TALVEY a causa di ritardi nella somministrazione (Tabella 2) o nei pazienti che hanno manifestato CRS (vedere Tabella 3).

Prevenzione delle infezioni

Prima di iniziare il trattamento con TALVEY, si deve valutare la profilassi per prevenire le infezioni, in base alle linee guida istituzionali.

Ritardi nella somministrazione della dose

Se la somministrazione di una dose di TALVEY viene ritardata, la terapia deve essere ripresa in base alle raccomandazioni illustrate nella Tabella 2 e la somministrazione settimanale o ogni due settimane deve essere ripresa di conseguenza (vedere Posologia sopra). I medicinali di premedicazione devono essere somministrati prima di riprendere il trattamento con TALVEY e i pazienti devono essere monitorati di conseguenza.

Tabella 2. Raccomandazioni per riprendere la somministrazione di TALVEY dopo un ritardo nella somministrazione della dose

Schema posologico	Ultima dose somministrata	Tempo dall'ultima dose somministrata	Raccomandazione riguardo TALVEY*
Schema posologico settimanale	0,01 mg/kg	Più di 7 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	Da 8 a 28 giorni	Ripetere 0,06 mg/kg
		Più di 28 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	Da 8 a 35 giorni	Ripetere 0,4 mg/kg
		Da 36 a 56 giorni	Riprendere a 0,06 mg/kg
		Più di 56 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg
Schema di somministrazione ogni 2 settimane	0,01 mg/kg	Più di 7 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	Da 8 a 28 giorni	Ripetere 0,06 mg/kg
		Più di 28 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	Da 8 a 35 giorni	Ripetere 0,4 mg/kg
		Da 36 a 56 giorni	Riprendere a 0,06 mg/kg
		Più di 56 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	Da 14 a 35 giorni	Ripetere 0,8 mg/kg
		Da 36 a 56 giorni	Riprendere a 0,4 mg/kg
		Più di 56 giorni	Riprendere a 0,01 mg/kg

* Somministrare i medicinali di premedicazione prima di riprendere TALVEY. Dopo aver ripreso TALVEY, ripartire con la somministrazione settimanale o ogni 2 settimane di conseguenza (vedere paragrafo 4.2).

Modifiche della dose per reazioni avverse

Può essere necessario ritardare la somministrazione della dose al fine di gestire le tossicità correlate a TALVEY (vedere paragrafo 4.4). Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni sulla ripresa del trattamento con TALVEY dopo un ritardo nella somministrazione della dose.

Vedere le Tabelle 3 e 4 per le azioni consigliate nella gestione di CRS e ICANS. Vedere la Tabella 6 per le modifiche della dose raccomandate in caso di ulteriori reazioni avverse.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La CRS deve essere identificata in base a segni e sintomi clinici (vedere paragrafo 4.4). Devono essere valutate e trattate altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. Se si sospetta CRS, TALVEY deve essere sospeso fino alla risoluzione della CRS e si devono seguire le raccomandazioni riportate nella Tabella 3. Deve essere somministrata una terapia di supporto per la CRS, che può includere terapia intensiva per la CRS severa o potenzialmente letale. Si deve prendere in considerazione l'esecuzione di esami di laboratorio per monitorare la coagulazione intravascolare disseminata (CID), i parametri ematologici, nonché la funzionalità polmonare, cardiaca, renale ed epatica.

Tabella 3. Raccomandazioni per la gestione della CRS

Grado della CRS ^a	Azioni su TALVEY	Tocilizumab ^b	Corticosteroidi ^c
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Sospendere TALVEY fino alla risoluzione della CRS. Somministrare il medicinale di premedicazione prima della dose successiva di TALVEY.	Da valutare.	Non applicabile.

<p>Grado 2</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione responsiva a infusione di liquidi che non richiede vasopressori oppure • necessità di ossigeno con cannula nasale a basso flusso^c o a flusso libero. 	<p>Sospendere TALVEY fino alla risoluzione della CRS.</p> <p>Somministrare i medicinali di premedicazione prima della dose successiva di TALVEY.</p> <p>Monitorare il paziente per 48 ore dopo la dose successiva di TALVEY. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria durante il monitoraggio.</p>	<p>Somministrare tocilizumab^c 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg).</p> <p>Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo a infusione di liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia.</p> <p>Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi in totale.</p>	<p>Se non si osservano miglioramenti entro 24 ore dall'inizio del trattamento con tocilizumab, somministrare metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno o desametasone 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore.</p> <p>Continuare con l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento avverso non migliora a grado 1 o si risolve, quindi ridurre gradualmente il dosaggio nell'arco di 3 giorni.</p>
<p>Grado 3</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina, oppure • necessità di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso^c, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi 	<p><u>Durata < 48 ore</u></p> <p>Come da grado 2.</p> <p><u>Ricorrente o durata ≥ 48 ore</u></p> <p>Interrompere in modo definitivo la terapia con TALVEY.</p>	<p>Somministrare tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg).</p> <p>Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo a infusione di liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia.</p> <p>Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi in totale.</p>	<p>Se non si osservano miglioramenti, somministrare metilprednisolone 1 mg/kg per via endovenosa due volte al giorno o desametasone (per es., 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore).</p> <p>Continuare con l'uso di corticosteroidi fino a quando l'evento avverso non migliora a grado 1 o si risolve, quindi ridurre gradualmente il dosaggio nell'arco di 3 giorni.</p>
<p>Grado 4</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipotensione che richiede più vasopressori (escluso vasopressina), oppure • necessità di ossigeno a pressione positiva (per es., pressione positiva continua delle vie aeree [CPAP], pressione positiva bilivello delle vie aeree [BiPAP], intubazione e ventilazione meccanica) 	<p>Interrompere in modo definitivo la terapia con TALVEY.</p>	<p>Somministrare tocilizumab 8 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg).</p> <p>Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità, se non responsivo a infusione di liquidi per via endovenosa o all'incremento dell'ossigenoterapia.</p> <p>Limitare a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore; massimo 4 dosi in totale.</p>	<p>Come sopra oppure somministrare metilprednisolone 1 000 mg per via endovenosa al giorno per 3 giorni, a discrezione del medico.</p> <p>Se non si osservano miglioramenti o se le condizioni peggiorano, considerare la possibilità di alternare gli immunosoppressori.^c</p>

- ^a In base alla classificazione della CRS dell'ASTCT (Lee et al, 2019).
- ^b Per i dettagli consultare le informazioni di prescrizione di tocilizumab.
- ^c Trattare la CRS non responsiva secondo le linee guida standard.
- ^d Attribuita a CRS. La febbre potrebbe non essere sempre presente in concomitanza con ipotensione o ipossia, poiché potrebbe essere mascherata da interventi quali antipiretici o terapia anticitochinica (per es., tocilizumab o corticosteroidi).
- ^e La cannula nasale a basso flusso eroga ≤ 6 L/min, la cannula nasale ad alto flusso eroga > 6 L/min.

Tossicità neurologica, inclusa ICANS

Al primo segno di tossicità neurologica, incluso ICANS, TALVEY deve essere sospeso e deve essere presa in considerazione la valutazione neurologica. Devono essere escluse altre cause di sintomi neurologici. Deve essere fornita una terapia di supporto, che può includere terapia intensiva, per ICANS severa o potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.4). Le raccomandazioni di gestione per ICANS sono riassunte nella Tabella 4.

Tabella 4. Raccomandazioni per la gestione di ICANS

Grado ICANS^{a, b}	CRS concomitante	In assenza di CRS concomitante
Grado 1 Punteggio ICE 7-9 ^c oppure ridotto livello di coscienza ^d : si sveglia spontaneamente.	Gestione della CRS secondo la Tabella 3. Monitorare i sintomi neurologici e valutare un consulto neurologico o una visita neurologica, a discrezione del medico.	Monitorare i sintomi neurologici e valutare un consulto neurologico o una visita neurologica, a discrezione del medico.
	Sospendere la terapia con TALVEY fino alla risoluzione di ICANS. Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedativi (per es., levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche.	
Grado 2 Punteggio ICE 3-6 ^c oppure ridotto livello di coscienza ^d : si sveglia al suono della voce.	Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 3 per la gestione della CRS. Se non si osservano miglioramenti dopo l'inizio del trattamento con tocilizumab, somministrare desametasone ^e 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore, se il paziente non sta già assumendo altri corticosteroidi. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.	Somministrare desametasone ^e 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.
	Sospendere TALVEY fino alla risoluzione di ICANS. Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedativi (per es., levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario. Monitorare il paziente per 48 ore dopo la dose successiva di TALVEY. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria durante il monitoraggio.	
Grado 3 Punteggio ICE 0-2 ^c (se il punteggio ICE è 0, ma il paziente è risvegliabile (per es., sveglia con afasia globale) e in grado di eseguire la valutazione) oppure ridotto livello di	Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 3 per la gestione della CRS. Somministrare desametasone ^e 10 mg per via endovenosa con la prima dose di tocilizumab e ripetere la dose ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.	Somministrare desametasone ^e 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.

<p>coscienza^d: si sveglia solo con stimoli tattili,</p> <p>oppure crisi epilettiche^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi crisi epilettica clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente oppure • crisi non-convulsive in base all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento, <p>oppure aumento della pressione intracranica: edema focale/locale all'imaging cerebrale^d.</p>	<p>Valutare l'uso di farmaci antiepilettici non sedativi (per es., levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario.</p> <p><u>Prima occorrenza:</u> Sospendere TALVEY fino alla risoluzione di ICANS.</p> <p>Monitorare il paziente per 48 ore dopo la dose successiva di TALVEY. Informare i pazienti di rimanere in prossimità di una struttura sanitaria durante il monitoraggio.</p> <p><u>Ricorrente:</u> Interrompere in modo definitivo TALVEY.</p>	
<p>Grado 4</p> <p>Punteggio ICE 0° (se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE)</p> <p>oppure ridotto livello di coscienza^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paziente non risvegliabile o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi oppure • stupor o coma, <p>oppure crisi epilettiche^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • crisi epilettica prolungata potenzialmente letale (> 5 minuti) oppure • crisi epilettiche cliniche o elettriche ripetitive senza ritorno al valore basale fra l'una e l'altra, <p>oppure esiti motori^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, <p>oppure aumento della pressione intracranica/edema cerebrale^d, con segni/sintomi quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebrale diffuso all'imaging cerebrale oppure • postura decerebrata o decorticata oppure • paralisi del VI nervo cranico oppure • papilledema, oppure • triade di Cushing. 	<p>Somministrare tocilizumab secondo la Tabella 3 per la gestione della CRS.</p> <p>Somministrare desametasone^e 10 mg per via endovenosa e ripetere la dose ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.</p> <p>In alternativa, valutare la somministrazione di metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa con la prima dose di tocilizumab e continuare metilprednisolone 1 000 mg al giorno per via endovenosa per 2 o più giorni.</p>	<p>Somministrare desametasone^e 10 mg per via endovenosa e ripetere la dose ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino alla risoluzione a grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente il dosaggio.</p> <p>In alternativa, valutare la somministrazione di metilprednisolone 1. 000 mg al giorno per via endovenosa per 3 giorni; se il paziente migliora, gestire come descritto sopra.</p>
	<p>Interrompere in modo definitivo TALVEY.</p> <p>Valutare l'uso di medicinali antiepilettici non sedativi (per es., levetiracetam) per la profilassi delle crisi epilettiche. Valutare un consulto neurologico e con altri specialisti per ulteriori accertamenti, se necessario.</p> <p>In caso di aumento della pressione intracranica/edema cerebrale, attenersi alle linee guida istituzionali locali per la gestione.</p>	

- ^a La gestione è determinata dall'evento più severo, non attribuibile ad altre cause.
- ^b Classificazione ASTCT 2019 per ICANS.
- ^c Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: **Orientamento** (orientato su anno, mese, città, ospedale = 4 punti); **Denominazione** (nomina 3 oggetti, per es., indica l'orologio, la penna, il bottone = 3 punti); **Eseguire i comandi** (per es., "mostra 2 dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); **Scrittura** (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto); e **Attenzione** (contare a ritroso da 100 di dieci in dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS Grado 4) = 0 punti.
- ^d Non attribuibile ad altre cause.
- ^e La somministrazione di desametasone si riferisce a desametasone o equivalente.

Tabella 5. Raccomandazioni per la gestione della sindrome di tossicità neurologica (escluso ICANS)

Reazione avversa	Grado ^a	Azioni
Tossicità neurologica ^a (escluso ICANS)	grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere TALVEY fino a quando la tossicità neurologica non si sia risolta^b
	grado 2 grado 3 (prima occorrenza)	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere TALVEY fino a quando la tossicità neurologica non migliora a Grado 1 o inferiore^b Somministrare cure di supporto.
	grado 3 (ricorrente) grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente la terapia con TALVEY. Somministrare cure di supporto, inclusa la terapia intensiva.

^a In base alla versione 4.03 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

^b Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni per riprendere il trattamento con TALVEY dopo un ritardo nella somministrazione della dose

Altre reazioni avverse

Le modifiche alla dose raccomandate per reazioni avverse sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Modifiche della dose raccomandate in caso di ulteriori reazioni avverse

Reazione avversa	Gravità	Modifica della dose
Infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4)	Tutti i gradi	<ul style="list-style-type: none"> Non avviare lo schema posologico incrementale di TALVEY nei pazienti con infezione attiva. Sospendere TALVEY nello schema posologico incrementale fino alla risoluzione dell'infezione.
	grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere TALVEY durante la fase di trattamento fino a quando l'infezione non migliora a grado 2 o inferiore.
Citopenie (vedere paragrafo 4.4)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TALVEY fino a quando la conta assoluta dei neutrofili sia pari a $0,5 \times 10^9/L$ o superiore.
	Neutropenia febbrile	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TALVEY fino a quando la conta assoluta dei neutrofili sia $1,0 \times 10^9/L$ o superiore e la febbre non si risolve.
	Emoglobina inferiore a 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere TALVEY fino a quando l'emoglobina sia pari o superiore a 8 g/dL.
	Conta piastrinica inferiore a 25 000/ μL Conta piastrinica tra 25 000/ μL e 50 000/ μL con sanguinamento	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TALVEY fino a quando la conta piastrinica sia pari o superiore a 25 000/μL e non vi sia alcuna evidenza di emorragia.
Tossicità orale, compreso calo ponderale (vedere paragrafo 4.4)	Tossicità che non risponde alle cure di supporto	<p>Interrompere la terapia con TALVEY fino alla stabilizzazione o al miglioramento e prendere in considerazione la ripresa del trattamento secondo uno schema modificato come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> se la dose attuale è 0,4 mg/kg ogni settimana, passare a 0,4 mg/kg ogni due settimane se la dose attuale è 0,8 mg/kg ogni due settimane, modificare a 0,8 mg/kg ogni quattro settimane

Reazioni cutanee, incluse patologie delle unghie (vedere paragrafo 4.4)	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TALVEY fino a quando la reazione avversa non migliora a grado 1 o non si ritorna al basale.
Altre reazioni avverse non ematologiche ^a (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la terapia con TALVEY fino a quando la reazione avversa non migliora a grado 1 o non si ritorna al basale.

^a In base della versione 4.03 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non esistono dati rilevanti sull'uso di TALVEY nella popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo.

Anziani

Non è richiesto alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). I dati relativi a pazienti con compromissione epatica moderata o severa sono limitati o non disponibili.

Modo di somministrazione

TALVEY è per uso sottocutaneo.

Il volume richiesto di TALVEY deve essere iniettato nel tessuto sottocutaneo dell'addome (sede di iniezione preferibile). In alternativa, TALVEY può essere iniettato nel tessuto sottocutaneo di altre zone (per es., la coscia). Se sono necessarie iniezioni multiple, le iniezioni di TALVEY devono essere effettuate ad almeno 2 cm di distanza tra loro.

TALVEY non deve essere iniettato in zone con tatuaggi o cicatrici o dove la pelle è arrossata, livida, dolente, dura o non intatta.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

I pazienti trattati con TALVEY possono sviluppare CRS, incluse reazioni potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8). I segni e i sintomi clinici della CRS possono comprendere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, piressia, ipotensione, brividi, ipossia, cefalea, tachicardia e transaminasi elevate. Le complicanze della CRS potenzialmente letali possono includere disfunzione

cardiaca, sindrome da distress respiratorio acuto, tossicità neurologiche, insufficienza renale e/o epatica e coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Il trattamento con TALVEY deve essere avviato seguendo lo schema posologico incrementale e devono essere somministrati medicinali di premedicazione (corticosteroidi, antistaminici e antipiretici) prima di ogni dose dello schema posologico incrementale per ridurre il rischio di CRS. I pazienti devono essere monitorati di conseguenza dopo la somministrazione. Prima della dose successiva di TALVEY, ai pazienti che hanno sviluppato CRS dopo l'ultima dose somministrata, devono essere somministrati medicinali di premedicazione (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti che hanno manifestato CRS di grado 3 o superiore con qualsiasi precedente terapia di reindirizzamento delle cellule T sono stati esclusi dagli studi clinici. Non è possibile escludere che una precedente CRS severa con terapia a base di cellule T che esprime il recettore antigenicochimerico (CAR) o altri attivatori di cellule T possa influire sulla sicurezza di TALVEY. I potenziali benefici del trattamento devono essere attentamente valutati rispetto al rischio di eventi neurologici e si deve esercitare una maggiore cautela quando si somministra TALVEY a questi pazienti.

Ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di CRS. Al primo segno di CRS, i pazienti devono essere immediatamente valutati per l'ospedalizzazione e deve essere istituito un trattamento con cure di supporto, tocilizumab e/o corticosteroidi, in base alla severità. In caso di CRS, l'utilizzo di fattori di crescita mieloidi, in particolare il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF), deve essere evitato in caso di CRS. TALVEY deve essere sospeso fino alla risoluzione della CRS (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità neurologica, inclusa ICANS

A seguito del trattamento con TALVEY si sono verificate tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali, tra cui ICANS (vedere paragrafo 4.8).

In seguito al trattamento con TALVEY si sono verificate ICANS, comprese reazioni fatali. L'insorgenza di ICANS può manifestarsi in concomitanza alla CRS, dopo la risoluzione della CRS o in assenza di CRS. I segni e sintomi clinici di ICANS possono includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, disorientamento, sonnolenza, letargia e bradifrenia.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità neurologiche e trattati tempestivamente. Ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di tossicità neurologica, inclusa ICANS. Al primo segno di tossicità neurologiche, tra cui ICANS, il paziente deve essere immediatamente valutato e devono essere fornite cure di supporto in base alla severità. I pazienti che hanno manifestato ICANS di grado 2 o superiore devono rimanere nelle vicinanze di una struttura sanitaria e devono essere monitorati per segni e sintomi per 48 ore dopo la dose successiva di TALVEY.

In caso di ICANS e altre tossicità neurologiche, il trattamento con TALVEY deve essere sospeso o interrotto in base alla severità e devono essere seguite le raccomandazioni per la gestione come indicato nella Tabella 4 (vedere paragrafo 4.2).

Non ci sono dati sull'uso di talquetamab in pazienti con coinvolgimento del SNC da mieloma o altre patologie del SNC a causa della loro esclusione dallo studio per il potenziale rischio di ICANS.

A causa dei possibili eventi di ICANS, i pazienti devono essere informati di non guidare e di non utilizzare macchinari durante la fase di trattamento secondo lo schema posologico incrementale e per 48 ore dopo aver completato lo schema posologico incrementale e in caso di nuova insorgenza di qualunque sintomo neurologico, fino alla loro risoluzione (vedere paragrafo 4.7).

Gestione delle tossicità neurologiche

Al primo segno di tossicità neurologica, compresa ICANS, valutare la necessità di una visita neurologica. Devono essere escluse altre cause dei sintomi neurologici. TALVEY deve essere sospeso

fino alla risoluzione della reazione avversa (vedere Tabella 4). In caso di tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali devono essere adottate misure di terapia intensiva e di supporto.

Tossicità orale

Tossicità orali, tra cui disgeusia, bocca secca, disfagia e stomatite, si verificano molto comunemente dopo il trattamento con TALVEY (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità orale. I pazienti devono essere invitati a rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di tossicità orale e deve essere fornita una cura di supporto. Le cure di supporto possono includere agenti stimolanti la produzione di saliva, un collutorio a base di steroidi, oppure la visita da un nutrizionista. TALVEY deve essere interrotto o deve essere presa in considerazione una somministrazione meno frequente (vedere paragrafo 4.2).

Nel tempo può verificarsi un notevole calo ponderale (vedere paragrafo 4.8). La variazione di peso deve essere monitorata regolarmente durante la terapia. Il calo ponderale clinicamente significativo deve essere ulteriormente valutato. TALVEY deve essere interrotto o deve essere presa in considerazione una somministrazione meno frequente (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con TALVEY sono state riportate infezioni gravi, anche potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione prima e durante la terapia con TALVEY e trattati adeguatamente. La profilassi antimicrobica deve essere somministrata secondo le linee guida locali. TALVEY non deve essere somministrato a pazienti con grave infezione attiva. TALVEY deve essere sospeso come indicato (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di infezioni.

Ipogammaglobulinemia

L'ipogammaglobulinemia è stata segnalata in pazienti trattati con TALVEY (vedere paragrafo 4.8). I livelli di immunoglobuline devono essere monitorati durante il trattamento con TALVEY. Per trattare i pazienti con ipogammaglobulinemia è stata utilizzata la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea. I pazienti devono essere trattati secondo linee guida istituzionali locali, tra cui misure precauzionali contro le infezioni, la profilassi antibiotica e antivirale e la somministrazione di terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Citopenie

Nei pazienti trattati con TALVEY sono state osservate neutropenia di grado 3 o 4 derivante dal trattamento, neutropenia febbrile e trombocitopenia. La maggior parte delle citopenie si è verificata durante le prime 8-10 settimane. L'emocromo completo deve essere monitorato al basale e periodicamente durante il trattamento. Le cure di supporto devono essere fornite in accordo con le linee guida istituzionali locali.

I pazienti che presentano neutropenia devono essere monitorati per segni di infezione. Il trattamento con TALVEY deve essere sospeso come indicato (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

TALVEY può causare reazioni cutanee, tra cui eruzione cutanea, eritema, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, nonché patologie delle unghie (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni cutanee, incluso un peggioramento dell'eruzione cutanea, devono essere monitorate per un intervento precoce e trattamento con corticosteroidi. Per eruzioni cutanee di grado 3 o superiore o di grado 1 o 2 in peggioramento, devono essere somministrati anche steroidi orali. Per le reazioni cutanee diverse dall'eruzione cutanea si deve considerare una modifica della dose (vedere Tabella 6).

Per le reazioni cutanee e le patologie delle unghie, TALVEY deve essere sospeso in base alla severità e devono essere seguite le linee guida istituzionali (vedere paragrafo 4.2).

Vaccini

Quando si assume TALVEY la risposta immunitaria ai vaccini può essere ridotta. La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con TALVEY non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata per almeno 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento, durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo il trattamento.

Per l'esposizione inattesa durante la gravidanza, vedere paragrafo 4.6.

Donne in età fertile/contraccezione

Prima di iniziare il trattamento con TALVEY deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per tre mesi dopo l'ultima dose di TALVEY (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,4 mg/mL di polisorbato 20. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Talquetamab provoca un rilascio di citochine (vedere paragrafo 5.1) che può sopprimere l'attività degli enzimi del citocromo P450 (CYP), determinando un potenziale aumento dell'esposizione dei substrati di CYP. Il rischio più elevato di interazione farmacologica è previsto a partire dall'avvio dello schema posologico incrementale di talquetamab fino a 9 giorni dopo la prima dose di trattamento nonché durante e dopo la CRS (vedere paragrafo 4.4). Monitorare la tossicità o le concentrazioni dei medicinali che sono substrati di CYP (per es., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), poiché minime variazioni di concentrazione possono portare a gravi reazioni avverse. La dose dei medicinali concomitanti che sono substrati di CYP (per es., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) deve essere adeguata secondo necessità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive nella donna

Prima di iniziare il trattamento con TALVEY deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di TALVEY.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di TALVEY in donne in gravidanza o dati su animali per valutare il rischio di TALVEY in gravidanza. È noto che le IgG umane attraversano la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. Pertanto, talquetamab può potenzialmente essere trasmesso dalla madre

al feto in via di sviluppo. Gli effetti di TALVEY sullo sviluppo del feto non sono noti. TALVEY non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Se TALVEY viene assunto durante la gravidanza, si può verificare una ridotta risposta immunitaria ai vaccini nei neonati. Di conseguenza, le vaccinazioni neonatali con vaccini vivi come il vaccino BCG devono essere posticipate di 4 settimane.

Allattamento

Non è noto se talquetamab sia escreto nel latte materno umano. Poiché le possibili reazioni avverse gravi associate a TALVEY nei neonati allattati al seno non sono note, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con TALVEY e per almeno 3 mesi dopo avere assunto l'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di talquetamab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi su animali per valutare gli effetti di talquetamab sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TALVEY compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa della possibilità di ICANS, i pazienti che ricevono TALVEY sono a rischio di riduzione del livello di coscienza (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari durante la fase di trattamento secondo lo schema posologico incrementale e per 48 ore dopo il completamento dello schema posologico incrementale (vedere paragrafo 4.2) e in caso di nuova insorgenza di eventuali sintomi neurologici, fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state CRS (77%), disgeusia (72%), ipogammaglobulinemia (67%), patologia delle unghie (56%), dolore muscoloscheletrico (48%), anemia (47%), stanchezza (43%), peso diminuito (40%), eruzione cutanea (39%), malattia della pelle (37%), bocca secca (36%), neutropenia (35%), piressia (33%), xerosi (32%), trombocitopenia (30%), infezione delle vie respiratorie superiori (29%), linfopenia (27%), disfagia (24%), diarrea (25%), prurito (23%), tosse (23%), dolore (22%), appetito ridotto (22%) e cefalea (20%).

Le reazioni avverse gravi riscontrate nei pazienti includevano CRS (13%), piressia (5%), ICANS (3,8%), sepsi (3,8%), COVID-19 (3,2%), infezione batterica (2,4%), infezione polmonare (2,4%), infezione virale (2,4%), neutropenia (2,1%) e dolore (2,1%).

Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state ICANS (1,1%) e peso diminuito (0,9%).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di TALVEY è stata valutata su 339 pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato o refrattario, inclusi i pazienti trattati con TALVEY che hanno ricevuto il regime posologico raccomandato con o senza precedente terapia di reindirizzamento delle cellule T nello studio MonumenTAL-1. La durata mediana del trattamento è stata di 7,4 mesi (intervallo: da 0,0 a 32,9 mesi).

La Tabella 7 riassume le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con TALVEY. I dati di sicurezza di TALVEY sono stati valutati in tutti i pazienti trattati (N=501), senza che siano state identificate ulteriori reazioni avverse.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 7. Reazioni avverse in pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con TALVEY nello studio MonumenTAL-1 (N=339)

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Categoria di frequenza	Qualsiasi grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infezioni ed infestazioni			
Infezione batterica*	Molto comune	40 (12%)	11 (3,2%)
Infezione fungina*	Molto comune	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Molto comune	63 (19%)	10 (2,9%)
Infezione delle vie respiratorie superiori*	Molto comune	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsi*#	Comune	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Infezione polmonare*	Comune	23 (7%)	11 (3,2%)
Infezione virale*	Comune	23 (7%)	6 (1,8%)
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Neutropenia*	Molto comune	119 (35%)	103 (31%)
Anemia*	Molto comune	158 (47%)	99 (29%)
Trombocitopenia	Molto comune	101 (30%)	71 (21%)
Linfopenia	Molto comune	91 (27%)	83 (25%)
Leucopenia	Molto comune	62 (18%)	38 (11%)
Emorragia ¹	Comune	27 (8%)	5 (1,5%)
Neutropenia febbrile	Comune	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Disturbi del sistema immunitario			
Sindrome da rilascio di citochine	Molto comune	260 (77%)	5 (1,5%)
Ipogammaglobulinemia ²	Molto comune	227 (67%)	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Appetito ridotto	Molto comune	76 (22%)	4 (1,2%)
Ipokaliemia	Molto comune	55 (16%)	12 (3,5%)
Ipo fosfatemia*	Molto comune	49 (15%)	21 (6%)
Ipo magnesemia	Molto comune	35 (11%)	0
Patologie del sistema nervoso			
Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie*	Molto comune	26 (10%)	6 (2,3%)
Encefalopatia ³	Molto comune	36 (11%)	0
Cefalea*	Molto comune	69 (20%)	2 (0,6%)
Disfunzione motoria ⁴	Molto comune	38 (11%)	2 (0,6%)
Capogiro*	Molto comune	42 (12%)	8 (2,4%)
Neuropatia sensoriale ⁵	Molto comune	34 (10%)	0
Atassia	Non comune	1 (0,3%)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Tosse*	Molto comune	78 (23%)	0
Dispnea ^{6#}	Molto comune	39 (12%)	5 (1,5%)
Patologie gastrointestinali			
Disgeusia ⁷	Molto comune	245 (72%)	0
Bocca secca [‡]	Molto comune	122 (36%)	0
Disfagia	Molto comune	82 (24%)	3 (0,9%)
Diarrea	Molto comune	84 (25%)	4 (1,2%)
Stomatite ⁸	Molto comune	67 (20%)	4 (1,2%)
Nausea	Molto comune	64 (19%)	0
Stipsi	Molto comune	61 (18%)	0
Dolore orale*	Molto comune	42 (12%)	0
Dolore addominale*	Molto comune	35 (10%)	1 (0,3%)
Vomito	Molto comune	34 (10%)	2 (0,6%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	132 (39%)	12 (3,5%)
Malattia della pelle*	Molto comune	124 (37%)	0

Xerosi ⁹	Molto comune	109 (32%)	0
Prurito	Molto comune	79 (23%)	1 (0,3%)
Patologia delle unghie*	Molto comune	191 (56%)	0
Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Comune	31 (9%)	0
Alopecia	Comune	30 (9%)	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Dolore muscoloscheletrico*	Molto comune	164 (48%)	12 (3,5%)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Stanchezza*	Molto comune	147 (43%)	12 (3,5%)
Peso diminuito	Molto comune	134 (40%)	11 (3,2%)
Piressia*	Molto comune	113 (33%)	6 (1,8%)
Dolore*	Molto comune	76 (22%)	7 (2,1%)
Edema ¹⁰	Molto comune	59 (17%)	0
Reazione in sede di iniezione ¹¹	Molto comune	45 (13%)	0
Brividi	Molto comune	39 (12%)	1 (0,3%)
Esami diagnostici			
Fibrinogeno ridotto	Molto comune	52 (15%)	12 (3,5%)
aPTT prolungato	Molto comune	49 (15%)	0
Aumento dei valori delle transaminasi ¹²	Molto comune	48 (14%)	12 (3,5%)
INR aumentato	Molto comune	47 (14%)	1 (0,3%)
Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Molto comune	36 (11%)	16 (4,7%)

Le reazioni avverse sono classificate utilizzando la versione MedDRA 24.0.

‡ Secondo i criteri CTCAE v4.03, il grado massimo di tossicità per la disgeusia è 2 e il grado massimo di tossicità per bocca secca è 3.

* Termini raggruppati

Contiene esito/i fatale/i

1 L'emorragia include: emorragia della congiuntiva, epistassi, ematoma, ematuria, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, emorragia periorbitale, petecchie, emorragia rettale, ematoma subdurale ed emorragia vaginale.

2 L'ipogammaglobulinemia include: ipogammaglobulinemia e/o soggetti con livelli di IgG derivanti da esami di laboratorio inferiori a 500 mg/dL dopo il trattamento con talquetamab.

3 L'encefalopatia include: agitazione, amnesia, afasia, bradifrenia, stato confusionale, delirio, disorientamento, encefalopatia, allucinazioni, letargia, compromissione della memoria, irrequietezza, disturbi del sonno e sonnolenza.

4 La disfunzione motoria include: disgrafia, disfonia, disturbi della deambulazione, spasmi muscolari, debolezza muscolare e tremore.

5 La neuropatia sensoriale include: disestesia, ipoestesia, ipoestesia orale, nevralgia, neuropatia sensoriale periferica, sciatica e neuronite vestibolare.

6 La dispnea include: insufficienza respiratoria acuta, dispnea, dispnea da sforzo, insufficienza respiratoria e tachipnea.

7 La disgeusia include: ageusia, disgeusia, ipogeusia e disturbo del gusto.

8 La stomatite include: cheilite, glossite, glossodinia, ulcerazione della bocca, fastidio orale, eritema della mucosa orale, dolore orale, stomatite, lingua tumefatta, fastidio alla lingua, eritema della lingua, edema della lingua e ulcerazione della lingua.

9 La xerosi include: occhio secco, cute secca e xerosi.

10 L'edema include: ritenzione di liquidi, gonfiore gengivale, ipervolemia, tumefazione articolare, tumefazione del labbro, edema, edema periferico, edema periorbitale, tumefazione periferica e tumefazione.

11 La reazione in sede di iniezione include: fastidio in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, irritazione in sede di iniezione, placca in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione e reazione in sede di iniezione.

12 L'aumento dei valori delle transaminasi include: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata e transaminasi aumentate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Nello studio MonumenTAL-1 (N=339), la CRS è stata segnalata nel 77% dei pazienti. La maggior parte degli eventi era di grado 1 o 2, con eventi di grado 3 riportati nell'1,5% dei pazienti. Il trentuno per cento (31%) dei pazienti ha sviluppato più di un evento di CRS. La maggior parte si è verificata durante la fase di somministrazione secondo lo schema posologico incrementale, dopo la dose di 0,01 mg/kg (29%), la dose di 0,06 mg/kg (44%), la dose di 0,3 mg/kg (per i pazienti in trattamento con lo schema ogni due settimane; 33%) o dopo la dose iniziale di trattamento (0,4 mg/kg [30%] o 0,8 mg/kg [12%]). Meno del 4% degli eventi di CRS si è verificato dalla 5^a settimana in avanti e tutti gli eventi sono stati di grado 1. Il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 27 ore dall'ultima dose, il 91% degli eventi si è verificato entro 48 ore dall'ultima dose e la durata mediana è stata di 17 ore. Sono stati usati tocilizumab, corticosteroidi e tocilizumab in associazione a corticosteroidi per trattare la CRS rispettivamente nel 39%, nel 5% e nel 3,5% degli eventi di CRS. I segni e sintomi clinici associati alla CRS possono includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, piressia (76%),

ipotensione (15%), brividi (12%), ipossia (7%), cefalea (4,7%), tachicardia (5%) e transaminasi elevate (aspartato aminotransferasi [1,5%] e alanina aminotransferasi [0,9%]).

Tossicità neurologiche

Nello studio MonumenTAL-1 (N=339) si sono manifestati eventi di tossicità neurologica nel 29% dei pazienti trattati con TALVEY. Gli eventi di tossicità neurologica sono stati di grado 1 (17%), grado 2 (11%), grado 3 (2,3%) o grado 4 (0,3%). L'evento di tossicità neurologica più frequente è stata la cefalea (9%).

Eventi di ICANS sono stati raccolti solo nella fase 2 dello studio MonumenTAL-1. Dei 265 pazienti nella Fase 2, ICANS si è verificata nel 9,8% dei pazienti (n=26). La maggior parte degli eventi è stata di grado 1 o 2, con eventi di Grado 3 e 4 osservati nel 2,3% dei pazienti. Le manifestazioni cliniche più frequenti di ICANS sono state: stato confusionale (3,8%), disorientamento (1,9%), sonnolenza (1,9%) e riduzione del livello di coscienza (1,9%). Il sessantotto per cento (68%) è stato concomitante con la CRS (durante la CRS o entro 7 giorni dalla risoluzione della CRS). Il tre per cento (3%) dei pazienti ha manifestato più di un evento di ICANS. Inoltre, un evento ICANS fatale è stato segnalato nello studio MonumenTAL-1. La maggior parte dei pazienti ha manifestato ICANS durante la somministrazione secondo lo schema posologico incrementale, dopo la dose di 0,01 mg/kg, la dose di 0,06 mg/kg o la dose di trattamento iniziale (0,4 mg/kg e 0,8 mg/kg) (3% ciascuno). Il tempo mediano di insorgenza di ICANS è stato di 28 ore dall'ultima dose, il 68% degli eventi è iniziato entro 48 ore dall'ultima dose, il 32% degli eventi si è manifestato dopo 48 ore, e la durata mediana di ICANS è stata di 9 ore.

Tossicità orale

Nello studio MonumenTAL-1 (N=339), il 78% dei pazienti ha manifestato eventi di grado 1 o 2, mentre eventi di grado 3 si sono verificati nel 2% dei pazienti. Sono stati segnalati eventi di tossicità orale come disgeusia, bocca secca, disfagia e stomatite.

Infezioni gravi

Nello studio MonumenTAL-1 (N=339), si sono verificate infezioni di grado 3 o grado 4 nel 19% dei pazienti, mentre infezioni fatali si sono verificate nell'1,5% dei pazienti: infezione polmonare da COVID-19, sepsi fungina, infezione e shock settico. L'infezione segnalata con maggiore frequenza ($\geq 2\%$) di grado 3 o 4 è stata l'infezione polmonare. La neutropenia febbrile è stata osservata nell'1% dei pazienti, l'1,2% dei quali ha presentato neutropenia febbrile severa. Vedere il paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione.

Ipogammaglobulinemia

Valori di IgG post-basale inferiori a 500 mg/ dL coerenti con ipogammaglobulinemia si sono riscontrati nel 64% dei pazienti trattati con talquetamab allo schema di somministrazione settimanale di 0,4 mg/kg, nel 66% dei pazienti allo schema di somministrazione ogni due settimane di 0,8 mg/kg e nel 71% dei pazienti con precedente terapia di reindirizzamento delle cellule T (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni cutanee

Nello studio MonumenTAL-1 (N=339), la maggior parte dei casi eruzione cutanea sono stati di grado 1 o 2, mentre eventi di grado 3 sono stati osservati nel 3,5% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza delle eruzioni cutanee dalla prima dose di trattamento è stato di 22 giorni. La maggior parte delle tossicità cutanee escluse l'eruzione cutanea sono state di grado 1 o 2, mentre il prurito di grado 3 si è verificato nello 0,3% dei pazienti. Le patologie delle unghie si sono manifestate nel 56% dei pazienti e sono state di grado 1 o 2. Vedere il paragrafo 4.4 per indicazioni sulla gestione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

La dose massima tollerata di talquetamab non è stata determinata. Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 1,2 mg/kg una volta ogni 2 settimane e 1,6 mg/kg ogni mese.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di effetti avversi e deve essere predisposto immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri anticorpi monoclonali e coniugati farmaco-anticorpo, codice ATC: L01FX29

Meccanismo d'azione

Talquetamab è un anticorpo bispecifico umanizzato IgG4 prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) diretto contro il recettore accoppiato alle proteine G famiglia C gruppo 5 membro D (GPRC5D) ed il recettore CD3 presente sui linfociti T.

Talquetamab promuove un incremento della citotossicità mediata dalle cellule T attraverso il reclutamento di cellule T che esprimono CD3, contro le cellule bersaglio che esprimono GPRC5D. L'attivazione delle cellule T induce la lisi delle cellule che esprimono GPRC5D, mediate il rilascio di perforina e vari granzimi contenuti nei granuli delle cellule T citotossiche. In base al profilo di espressione del GPRC5D sulle plasmacellule, essendo espresso poco o per nulla sui linfociti B e sui suoi precursori, talquetamab agisce in modo selettivo sulle cellule del mieloma multiplo.

Effetti farmacodinamici

Entro il primo mese di trattamento con talquetamab sono state osservate attivazione e redistribuzione delle cellule T e induzione delle citochine sieriche.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di TALVEY in monoterapia è stata valutata in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario in uno studio clinico a braccio singolo, in aperto, multicentrico (MonumenTAL-1). Lo studio ha incluso pazienti che avevano già ricevuto almeno tre precedenti terapie, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo monoclonale anti-CD38. Lo studio ha escluso pazienti che avevano ricevuto, nei 3 mesi precedenti, una terapia di reindirizzamento delle cellule T, precedente CRS di grado 3 o superiore a seguito di una qualsiasi terapia di reindirizzamento delle cellule T, trapianto allogenico con cellule staminali negli ultimi 6 mesi, trapianto autologo con cellule staminali nei 3 mesi precedenti, ictus o crisi epilettiche negli ultimi 6 mesi, coinvolgimento del SNC o segni clinici di coinvolgimento meningeo del mieloma multiplo, leucemia plasmacellulare, sindrome di POEMS, amiloidosi primaria da catene leggere, anamnesi di malattia autoimmune pregressa o in atto, ad eccezione di vitiligine, dermatite atopica infantile pregressa e precedente malattia di Graves risultata eutiroidea sulla base dei sintomi clinici e degli esami di laboratorio. I pazienti hanno ricevuto TALVEY 0,4 mg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana, dopo due dosi incrementali (0,01 e 0,06 mg/kg) nella prima settimana di terapia, o TALVEY 0,8 mg/kg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane, dopo tre dosi incrementali (0,01, 0,06 e 0,3 mg/kg), fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Durante lo schema posologico incrementale di TALVEY, i pazienti sono stati ricoverati per il monitoraggio per almeno 48 ore dopo ciascuna dose.

Dei 143 pazienti trattati con TALVEY alla dose di 0,4 mg/kg una volta alla settimana non sottoposti a precedente terapia di reindirizzamento delle cellule T, l'età mediana era di 67 anni (intervallo: da 46 a 86), il 55% era di sesso maschile, il 90% era bianco e l'8% era nero o afroamericano. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 terapie precedenti (intervallo: da 2 a 13) e il 78% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Il novantaquattro per cento (94%) dei pazienti era refrattario all'ultima terapia e il 74% era refrattario a un PI, un agente immunomodulante e un anticorpo anti-CD38. Dei 132 pazienti per i quali erano disponibili dati citogenetici al basale, il 31% presentava fattori citogenetici ad alto rischio (presenza di t(4:14), t(14:16) e/o del(17p)). Il ventitré per cento (23%) presentava plasmocitomi extramidollari.

Dei 145 pazienti trattati con TALVEY 0,8 mg/kg ogni 2 settimane non sottoposti a una precedente terapia di reindirizzamento delle cellule T, l'età mediana era di 67 anni (intervallo: da 38 a 84 anni), il 57% era di sesso maschile, l'86% era bianco e il 6% era nero o afroamericano. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 terapie precedenti (intervallo: da 2 a 17) e il 79% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Il novantaquattro per cento (94%) dei pazienti era refrattario all'ultima terapia e il 69% era refrattario a un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo anti-CD38. Dei 128 pazienti per i quali erano disponibili dati citogenetici al basale, il 29% presentava fattori citogenetici ad alto rischio (presenza di t(4:14), t(14:16) e/o del(17p)). Il ventisei per cento (26%) presentava plasmocitomi extramidollari.

I risultati di efficacia si sono basati su un tasso di risposta complessiva, come stabilito dal Comitato di revisione indipendente utilizzando i criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG). La durata mediana del follow-up tra i pazienti trattati con TALVEY 0,4 mg/kg una volta alla settimana è stata di 18,8 mesi; si stima che il 51,5% dei pazienti *responder* abbia mantenuto la risposta per almeno 9 mesi.

Tabella 8. Risultati di efficacia per MMY1001 (MonumenTAL-1) in pazienti trattati con TALVEY 0,4 mg/kg una volta alla settimana

	0,4 mg/kg una volta alla settimana^a (N=143)
Tasso di risposta complessiva (ORR: sCR, CR, VGPR, PR)	106 (74,1%)
IC al 95% (%)	(66,1; 81,1)
Risposta completa stringente (sCR)	23,8%
Risposta completa (CR)	9,8%
Risposta parziale molto buona (VGPR)	25,9%
Risposta parziale (PR)	14,7%
Durata della risposta (DoR)	
Numero di <i>responder</i>	106
DoR (mesi): mediana (IC al 95%)	9,5 (6,7; 13,3)
Tempo alla prima risposta	
Numero di <i>responder</i>	106
Mediana (intervallo) (mesi)	1,2 (0,2 – 10,9)
Tasso di negatività per MRD^a	
Tasso di negatività per MRD in tutti i pazienti trattati, n (%)	44 (30,8%)
IC al 95% (%)	(23,3; 39,0)
Tasso di negatività per MRD ^b nei pazienti che hanno ottenuto una CR o una sCR,	
Numero di pazienti con CR o risposta migliore	N = 48
Tasso di negatività per MRD, n (%)	26 (54,2%)
IC al 95% (%)	(39,2; 68,6)

IC = intervallo di confidenza; MRD = malattia minima residua;

^a Tasso di negatività per MRD (*minimal residual disease*, malattia minima residua), definito come la percentuale di partecipanti che ha raggiunto lo stato MRD-negativo (10^{-5}) in qualsiasi momento dopo la dose iniziale e prima della progressione della malattia (PD) o della terapia anti-mieloma successiva.

^b Sono considerate solo valutazioni MRD (10^{-5} soglia di test) entro 3 mesi dal raggiungimento di una CR/sCR fino a decesso/progressione/terapia successiva (esclusiva).

La durata mediana del follow-up dei pazienti trattati con TALVEY 0,8 mg/kg ogni due settimane è stata di 12,7 mesi; si stima che il 76,3% dei pazienti *responder* abbia mantenuto la risposta per almeno 9 mesi.

Tabella 9. Risultati di efficacia per MMY1001 (MonumenTAL-1) in pazienti trattati con TALVEY 0,8 mg/kg ogni 2 settimane

	0,8 mg/kg ogni 2 settimane^a (N=145)
Tasso di risposta complessiva (ORR: sCR, CR, VGPR, PR)	104 (71,7%)
IC al 95% (%)	(63,7; 78,9)
Risposta completa stringente (sCR)	29,7%
Risposta completa (CR)	9,0%
Risposta parziale molto buona (VGPR)	22,1%
Risposta parziale (PR)	11,0%
Durata della risposta (DoR)	
Numero di <i>responder</i>	104
DoR (mesi): mediana (IC al 95%)	NS (13,0; NS)
Tempo alla prima risposta	
Numero di <i>responder</i>	104
Mediana (intervallo) (mesi)	1,3 (0,2, 9,2)
Tasso di negatività per MRD^a	
Tasso di negatività per MRD in tutti i pazienti trattati, n (%)	43 (29,7%)
IC al 95% (%)	(22,4; 37,8)
Tasso di negatività per MRD ^b nei pazienti che hanno ottenuto una CR o una sCR	
Numero di pazienti con CR o risposta migliore	N = 56
Tasso di negatività per MRD, n (%)	24 (42,9%)
IC al 95% (%)	(29,7; 56,8)

IC = intervallo di confidenza; MRD = malattia minima residua (*minimal residual disease*); NS = non stimabile

^a Tasso di negatività per MRD, definito come la percentuale di partecipanti che ha raggiunto lo stato MRD-negativo (a 10^{-5}) in qualsiasi momento dopo la dose iniziale e prima della progressione della malattia (PD) o della terapia antimiELOma successiva.

^b Sono considerate solo valutazioni della MRD (10^{-5} soglia di test) effettuate entro 3 mesi dall'ottenimento di una CR/sCR fino a decesso/progressione/terapia successiva (esclusiva).

I risultati dell'ORR erano coerenti tra sottogruppi predefiniti, tra cui il numero di linee di terapia precedenti, la refrattarietà alla terapia precedente e il rischio citogenetico al basale.

Immunogenicità

Nello studio MonumenTAL-1, 363 pazienti trattati con talquetamab in monoterapia per via sottocutanea a 0,4 mg/kg una volta alla settimana oppure 0,8 mg/kg ogni 2 settimane con o senza precedente terapia di reindirizzamento delle cellule T, sono stati valutati per la presenza di anticorpi contro talquetamab. Dopo il trattamento 0,4 mg/kg settimanale oppure 0,8 mg/kg ogni 2 settimane, 130 pazienti su 363 (35,8%) hanno sviluppato anticorpi anti-talquetamab. L'incidenza di anticorpi neutralizzanti emergenti dal trattamento diretti verso talquetamab è risultata pari al 18,2% (66/363). Non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo degli anticorpi anti-talquetamab sulla farmacocinetica, sicurezza o efficacia di talquetamab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TALVEY in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dose settimanale di 0,4 mg/kg

Talquetamab ha evidenziato una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose dopo la somministrazione sottocutanea, in un intervallo di dosaggio da 0,005 a 0,8 mg/kg una volta alla settimana (da 0,0125 a 2 volte la dose raccomandata di 0,4 mg/kg una volta alla settimana). Il tasso di accumulo medio tra la 1^a e la 7^a dose settimanale di talquetamab 0,4 mg/kg è stato di 3,9 volte per C_{max} e 4,5 volte per AUC_{tau} .

I parametri farmacocinetici di talquetamab dopo la 1^a e la 7^a dose settimanale raccomandata di 0,4 mg/kg sono illustrati nella Tabella 10.

Tabella 10. Parametri farmacocinetici di talquetamab dopo la prima e la settima dose di trattamento raccomandata (0,4 mg/kg) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario nello studio MonumenTAL-1

Parametri farmacocinetici	1 ^a dose da 0,4 mg/kg	7 ^a dose da 0,4 mg/kg
T_{max} (giorni)	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_{valle} (ng/mL)	178 ± 124 (n=19)	2 548 ± 1 308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = Tempo per raggiungere la C_{max} ; C_{max} = concentrazione massima di talquetamab osservata nel siero; C_{valle} = concentrazione sierica di talquetamab osservata prima della dose successiva; AUC_{tau} = Area sotto la curva concentrazione-tempo nell'intervallo di somministrazione settimanale. I dati sono presentati come media ± deviazione standard, fatta eccezione per T_{max} , presentato come mediana (minimo, massimo).

0,8 mg/kg dose ogni due settimane

Talquetamab ha evidenziato una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose dopo la somministrazione sottocutanea, in un intervallo di dosaggio da 0,8 mg/kg a 1,2 mg/kg ogni due settimane (da 1,0 a 1,5 volte la dose raccomandata di 0,8 mg/kg ogni due settimane). Il tasso di accumulo medio tra la 1^a e la 5^a dose ogni due settimane di talquetamab 0,8 mg/kg è stato di 2,3 volte per C_{max} e 2,2 volte per AUC_{tau} .

I parametri farmacocinetici di talquetamab dopo la 1^a e la 5^a dose di trattamento raccomandata di 0,8 mg/kg ogni due settimane sono illustrati nella Tabella 11.

Tabella 11. Parametri farmacocinetici di talquetamab dopo la prima e la quinta dose ogni 2 settimane raccomandata (0,8 mg/kg) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario nello studio MonumenTAL-1

Parametri farmacocinetici	1 ^a dose da 0,8 mg/kg	5 ^a dose da 0,8 mg/kg
T_{max} (giorni)	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_{valle} (ng/mL)	597 ± 437 (n=32)	1 831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = Tempo per raggiungere la C_{max} ; C_{max} = concentrazione massima di talquetamab osservata nel siero; C_{valle} = concentrazione sierica di talquetamab osservata prima della dose successiva; AUC_{tau} = Area sotto la curva concentrazione-tempo nell'intervallo di somministrazione ogni due settimane. I dati sono presentati come media ± deviazione standard, fatta eccezione per T_{max} , presentato come mediana (minimo, massimo).

Assorbimento

In base al modello farmacocinetico di popolazione, il valore tipico della biodisponibilità di talquetamab era del 62% quando somministrato per via sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa.

A un regime di dosaggio settimanale di 0,4 mg/kg, il T_{max} mediano (intervallo) di talquetamab dopo la 1^a e la 7^a dose di trattamento era rispettivamente di 3 (da 1 a 8) giorni e 2 (da 1 a 6) giorni.

A un regime di dosaggio di 0,8 mg/kg ogni 2 settimane, il T_{max} mediano (intervallo) di talquetamab dopo la 1^a e la 5^a dose di trattamento era rispettivamente di 3 (da 2 a 14) giorni e 3 (da 1 a 8) giorni.

Distribuzione

In base al modello farmacocinetico di popolazione, il volume medio di distribuzione è stato di 4,3 L (22% CV [coefficiente di variazione]) per il compartimento centrale, e di 5,8 L (83% CV) per il compartimento periferico.

Eliminazione

Talquetamab ha evidenziato una clearance lineare sia tempo-indipendente sia tempo-dipendente. In base al modello farmacocinetico di popolazione e ai parametri post-hoc dei partecipanti che ricevono dosi sottocutanee (N=392), la clearance totale mediana è di 1,64 L/die al trattamento iniziale e di 0,80 L/die allo stato stazionario. La clearance tempo-dipendente contribuisce per circa il 48,8% della clearance totale all'inizio del trattamento, riducendosi esponenzialmente fino a < 5% all'incirca alla 16^a settimana. Il profilo concentrazione-tempo alla 16^a settimana raggiungerebbe il 90% della concentrazione allo stato stazionario sia per i regimi da 0,4 mg/kg settimanale che da 0,8 mg/kg ogni due settimane. L'emivita mediana della fase terminale era di 7,56 giorni al trattamento iniziale e di 12,2 giorni allo stato stazionario.

Popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica ha riguardato una popolazione costituita per l'86% di bianchi (n=424), per il 9% di neri (n=43), per il 2,2% di asiatici (n=11) e per il 2,8% di altre etnie (n=14). I risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione indicano che la etnia, il sesso e il peso corporeo (intervallo: da 40 a 143 kg) non hanno influenzato la farmacocinetica di talquetamab.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di TALVEY in pazienti pediatrici di età fino a 17 anni non è stata studiata.

Anziani

I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che l'età (tra 33 e 86 anni) non influenza la farmacocinetica di talquetamab. Sono disponibili solo dati limitati per i pazienti di età ≥ 85 anni (vedere Tabella 12).

Tabella 12. Percentuale di soggetti anziani arruolati negli studi di farmacocinetica (PK) con talquetamab

	Età 65-74 (numero di pazienti anziani/numero totale)	Età 75-84 (numero di pazienti anziani/numero totale)	Età superiore a 85 (numero di pazienti anziani/numero totale)
Studi di PK	181/492	73/492	1/492

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio formale di talquetamab in pazienti con compromissione renale.

I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che una compromissione renale lieve ($60 \text{ mL/min} \leq$ velocità di filtrazione glomerulare assoluta (GFR) $< 90 \text{ mL/min}$) o una compromissione renale moderata ($30 \text{ mL/min} \leq$ GFR assoluta $< 60 \text{ mL/min}$) non influenzano significativamente la farmacocinetica di talquetamab. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di talquetamab in pazienti con compromissione epatica. In base alla classificazione NCI, i risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che una compromissione epatica lieve (bilirubina totale da >1 a $1,5$ volte il limite superiore della norma [ULN] a prescindere dai valori di aspartato aminotransferasi [AST] oppure bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN) non influenzano significativamente la farmacocinetica di talquetamab. Sono disponibili dati limitati ($n=2$) nei pazienti con compromissione epatica moderata mentre non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una molecola strumentale è stata ben tollerata negli studi di tossicità generale in scimmie cynomolgus, ma i risultati di questi studi condotti su scimmie sane normali sono scarsamente applicabili ai pazienti affetti da mieloma multiplo.

Cancerogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o genotossico di talquetamab.

Tossicologia della riproduzione e fertilità

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti di talquetamab sulla riproduzione e sullo sviluppo fetale. Non sono stati condotti studi specifici per valutare l'effetto di talquetamab sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

EDTA sale disodico diidrato
Acido acetico glaciale (E260)
Polisorbato 20 (E432)
Sodio acetato triidrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni

Siringa preparata

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, seguita da un massimo di 24 ore a temperature comprese tra 15 °C e 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto prima del suo uso sono di responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e comprovate. Smaltire se conservato per più di 24 ore in frigorifero o per più di 24 ore a temperatura ambiente.

La siringa preparata deve essere conservata al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TALVEY 2 mg/mL soluzione iniettabile

1,5 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomerico e sigillo in alluminio con una capsula di chiusura rimovibile verde chiaro contenente 3 mg di talquetamab.

Confezione da 1 flaconcino.

TALVEY 40 mg/mL soluzione iniettabile

1 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo elastomerico e sigillo di alluminio con una capsula di chiusura rimovibile viola contenente 40 mg di talquetamab.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di TALVEY sono forniti come soluzione iniettabile pronta per l'uso che non necessita di diluizione prima della somministrazione.

I flaconcini di TALVEY di concentrazione diversa non devono essere combinati per ottenere la dose di trattamento.

Per la preparazione e la somministrazione di TALVEY è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Preparazione di TALVEY

- Attenersi alle seguenti tabelle di riferimento per la preparazione di TALVEY
 - Utilizzare la Tabella 13 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,01 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY 2 mg/mL.

Tabella 13. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL) per la dose incrementale 1 (0,01 mg/kg)

Dose da 0,01 mg/kg	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,5 mL)
	da 35 a 39	0,38	0,19	1
	da 40 a 45	0,42	0,21	1
	da 46 a 55	0,5	0,25	1
	da 56 a 65	0,6	0,3	1
	da 66 a 75	0,7	0,35	1
	da 76 a 85	0,8	0,4	1
	da 86 a 95	0,9	0,45	1
	da 96 a 105	1,0	0,5	1
	da 106 a 115	1,1	0,55	1
	da 116 a 125	1,2	0,6	1
	da 126 a 135	1,3	0,65	1
	da 136 a 145	1,4	0,7	1
	da 146 a 155	1,5	0,75	1
	da 156 a 160	1,6	0,8	1

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Utilizzare la Tabella 14 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,06 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 2 mg/mL.

Tabella 14. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL) per la dose incrementale 2 (0,06 mg/kg)

Dose da 0,06 mg/kg	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,5 mL)
	da 35 a 39	2,2	1,1	1
	da 40 a 45	2,6	1,3	1
	da 46 a 55	3	1,5	1
	da 56 a 65	3,6	1,8	2
	da 66 a 75	4,2	2,1	2
	da 76 a 85	4,8	2,4	2
	da 86 a 95	5,4	2,7	2
	da 96 a 105	6	3	2
	da 106 a 115	6,6	3,3	3
	da 116 a 125	7,2	3,6	3
	da 126 a 135	7,8	3,9	3
	da 136 a 145	8,4	4,2	3
	da 146 a 155	9	4,5	3
	da 156 a 160	9,6	4,8	4

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Utilizzare la Tabella 15 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,4 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 40 mg/mL.

Tabella 15. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 40 mg/mL per la dose incrementale 3 (0,4 mg/kg) e la fase di trattamento (0,4 mg/kg) per il regime di dosaggio settimanale

	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,0 mL)
Dose da 0,4 mg/kg	da 35 a 39	14,8	0,37	1
	da 40 a 45	16	0,4	1
	da 46 a 55	20	0,5	1
	da 56 a 65	24	0,6	1
	da 66 a 75	28	0,7	1
	Da 76 a 85	32	0,8	1
	da 86 a 95	36	0,9	1
	da 96 a 105	40	1	1
	da 106 a 115	44	1,1	2
	da 116 a 125	48	1,2	2
	da 126 a 135	52	1,3	2
	da 136 a 145	56	1,4	2
	da 146 a 155	60	1,5	2
	da 156 a 160	64	1,6	2

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Utilizzare la Tabella 16 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,8 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 40 mg/mL.

Tabella 16. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 40 mg/mL per la fase di trattamento (0,8 mg/kg) per il regime di dosaggio ogni 2 settimane

	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,0 mL)
Dose da 0,8 mg/kg	da 35 a 39	29,6	0,74	1
	da 40 a 45	34	0,85	1
	da 46 a 55	40	1	1
	da 56 a 65	48	1,2	2
	da 66 a 75	56	1,4	2
	da 76 a 85	64	1,6	2
	da 86 a 95	72	1,8	2
	da 96 a 105	80	2	2
	da 106 a 115	88	2,2	3
	da 116 a 125	96	2,4	3
	da 126 a 135	104	2,6	3
	da 136 a 145	112	2,8	3
	da 146 a 155	120	3	3
	da 156 a 160	128	3,2	4

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Verificare che TALVEY soluzione iniettabile sia da incolore a giallo chiaro. Non usare la soluzione se appare di colore alterato, torbida o se contiene particelle estranee.
- Estrarre dal frigorifero (2 °C–8 °C) il flaconcino della concentrazione appropriata di TALVEY e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 30 °C), per almeno 15 minuti. Non riscaldare TALVEY in qualsiasi altro modo.
- Una volta raggiunta la temperatura ambiente, ruotare delicatamente il flaconcino per circa 10 secondi per miscelare. Non agitare.
- Aspirare il volume necessario per l'iniezione di TALVEY dal/i flaconcino/i in una siringa di dimensioni adeguate utilizzando un ago di trasferimento.
 - Il volume di ciascuna iniezione non deve superare 2,0 mL. Suddividere le dosi che richiedono più di 2,0 mL in parti uguali in siringhe diverse.
- TALVEY è compatibile con aghi per iniezione di acciaio inossidabile e siringhe di polipropilene o policarbonato.
- Sostituire l'ago di trasferimento con un ago per iniezioni di dimensioni adeguate.

- Se la siringa preparata viene conservata in frigorifero, attendere che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 agosto 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicate sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato TALVEY, tutti i pazienti/le persone che si prevede utilizzeranno talquetamab abbiano a disposizione/ricevano la scheda per il paziente che illustra e spiega ai pazienti i rischi della CRS e di tossicità neurologiche, tra cui ICANS. La scheda per il paziente include anche un messaggio di avvertimento per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente che sta ricevendo talquetamab.

La scheda per il paziente deve includere i seguenti messaggi chiave:

- una descrizione dei segni e sintomi principali della CRS e tossicità neurologiche, tra cui ICANS;
- una descrizione dei casi in cui è necessario rivolgersi con urgenza a un medico o ricevere assistenza, qualora dovessero insorgere segni e sintomi di CRS o tossicità neurologiche, tra cui ICANS;
- un promemoria per informare i pazienti di rimanere vicini a una struttura sanitaria per 48 ore dopo la somministrazione di tutte le dosi previste dallo schema di somministrazione incrementale
- dati di contatto del medico prescrittore.

Programma di formazione per gli operatori sanitari

Prima del lancio di talquetamab in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale formativo con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato talquetamab, a tutti gli operatori sanitari che si prevede prescriveranno o somministreranno talquetamab venga fornito un materiale formativo medico per:

- istruire sul rischio di tossicità neurologica, tra cui ICANS, e fornire le raccomandazioni per contribuire a minimizzare il rischio, comprese le informazioni sulla frequenza, la severità e il tempo di insorgenza osservate nei pazienti che hanno già ricevuto il trattamento con talquetamab
- facilitare l'identificazione della tossicità neurologica, tra cui ICANS
- facilitare la gestione della tossicità neurologica, tra cui ICANS
- facilitare il monitoraggio della tossicità neurologica, tra cui ICANS
- garantire che le reazioni avverse siano segnalate in modo adeguato e appropriato

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto, ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di talquetamab in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma, e un anticorpo anti-CD38, e nei quali si è verificata una progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio 64407564MMY3002, uno studio randomizzato di fase 3 che confronta talquetamab per via sottocutanea in associazione a daratumumab per via sottocutanea e pomalidomide (Tal-DP) o talquetamab per via sottocutanea in associazione a daratumumab per via sottocutanea (Tal-D) rispetto a daratumumab per via sottocutanea, pomalidomide e desametasone (DPd), in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario.</p>	<p>aprile 2027</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA (2 mg/mL)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TALVEY 2 mg/mL soluzione iniettabile
talquetamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 1,5 mL contiene 3 mg di talquetamab (2 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

3 mg/1,5 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/23/1748/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (2 mg/mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TALVEY 2 mg/mL iniettabile
talquetamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mg/1,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (40 mg/mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TALVEY 40 mg/mL soluzione iniettabile
talquetamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 1 mL contiene 40 mg di talquetamab (40 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

40 mg/1 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/23/1748/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (40 mg/mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

TALVEY 40 mg/mL iniettabile
talquetamab
talquetamabum
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg/1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

TALVEY 2 mg/mL soluzione iniettabile
TALVEY 40 mg/mL soluzione iniettabile

talquetamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è TALVEY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere TALVEY
3. Come prendere TALVEY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TALVEY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è TALVEY e a cosa serve

TALVEY è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo talquetamab.

Talquetamab è un anticorpo, un tipo di proteina che riconosce e si lega a bersagli specifici dell'organismo. È stato progettato per legarsi alla proteina GPRC5D (recettore accoppiato alle proteine G famiglia C gruppo 5 membro D), presente sulle cellule tumorali del mieloma multiplo, e al cluster di differenziazione (CD3), una proteina delle cellule T (un tipo di globuli bianchi). Le cellule T fanno parte del sistema immunitario dell'organismo e contribuiscono a proteggerlo dalle infezioni. Possono anche distruggere le cellule tumorali. Quando questo medicinale si lega a queste cellule, aggancia quelle tumorali e le cellule T insieme. Questo permette alle cellule T di distruggere le cellule tumorali del mieloma multiplo.

TALVEY è usato per il trattamento di adulti con un tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo.

Viene usato nei pazienti che hanno ricevuto almeno tre trattamenti precedenti che non hanno funzionato o hanno smesso di funzionare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere TALVEY

Non deve prendere TALVEY

- se è allergico a talquetamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi TALVEY se quanto sopra la riguarda. Se non è sicuro, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato TALVEY.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere TALVEY.

Effetti indesiderati gravi.

Dopo l'inizio del trattamento con TALVEY si possono verificare effetti indesiderati gravi. In caso di comparsa di tali effetti, è necessario informare subito il medico o l'infermiere, poiché potrebbero essere necessarie cure mediche d'urgenza.

Informi subito il medico o l'infermiere se manifesta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- segni di una condizione nota come “sindrome da rilascio di citochine” (CRS): la CRS è una grave reazione immunitaria con sintomi quali febbre, pressione sanguigna bassa, brividi, respirazione difficoltosa, stanchezza, mal di testa, battito del cuore accelerato e livello di enzimi epatici nel sangue aumentati
- effetti sul sistema nervoso: i sintomi includono senso di confusione, disorientamento, sonnolenza, sensazione di scarsa attenzione, lentezza o difficoltà di pensiero, alterazione del pensiero o diminuzione del livello di coscienza, confusione, difficoltà a parlare e a comprendere il linguaggio. Alcuni di questi possono essere segni di una grave reazione immunitaria nota come “sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie” (ICANS)
- problemi alla bocca, come perdita del gusto, bocca secca, difficoltà a deglutire e infiammazione del rivestimento della bocca
- problemi della pelle, arrossamenti e problemi alle unghie
- sensazione di calore, febbre, brividi o tremore, mal di gola o ulcere alla bocca possono essere segni di un'infezione.

TALVEY e vaccini

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere TALVEY se ha ricevuto recentemente una vaccinazione o sta per ricevere una vaccinazione. Il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) potrebbe non rispondere efficacemente alle vaccinazioni quando si sta assumendo questo medicinale.

Non deve ricevere vaccini vivi, un tipo specifico di vaccino, almeno quattro settimane prima di iniziare il trattamento con TALVEY e per almeno quattro settimane dopo l'ultima dose di trattamento con TALVEY.

Esami e controlli

Prima della somministrazione di TALVEY, il medico provvederà a controllare l'emocromo, per verificare il numero di cellule del sangue e per verificare la presenza di segni di infezione. Le infezioni saranno trattate prima della somministrazione di TALVEY.

Dopo la somministrazione di TALVEY, il medico provvederà a monitorare eventuali effetti indesiderati. Verrà inoltre controllato regolarmente l'emocromo, perché il numero di cellule del sangue e di altre componenti del sangue potrebbe diminuire.

Bambini e adolescenti

TALVEY non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché gli effetti del medicinale in questa fascia di età non sono noti, e non è noto come questo medicinale possa influenzarli.

Altri medicinali e TALVEY

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali non soggetti a prescrizione e i preparati erboristici.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Gravidanza e contraccezione

TALVEY può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Gli effetti di TALVEY sul feto in via di sviluppo non sono noti e non si può escludere un rischio per i neonati/infanti.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale.

Se dovesse rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con TALVEY. Il medico controllerà se è in gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Se la sua partner rimane incinta mentre lei sta assumendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

Se assume il medicinale durante la gravidanza, le vaccinazioni dei neonati con vaccini vivi devono essere posticipate fino al compimento delle quattro settimane di vita del bambino.

Allattamento

Non è noto se TALVEY passi nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si rivolga al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Lei e il medico deciderete se il beneficio dell'allattamento al seno sia superiore al rischio per il bambino. Se insieme al medico decide di interrompere l'assunzione del medicinale, non deve allattare per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di talquetamab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti di talquetamab sulla fertilità maschile e femminile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono avvertire stanchezza, capogiri o senso di confusione durante il trattamento con TALVEY. Non guidi, usi strumenti o macchinari fino ad almeno 48 ore dopo la prima dose di trattamento con TALVEY o come indicato dal medico.

TALVEY contiene sodio

TALVEY contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

TALVEY contiene polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,4 mg/mL di polisorbato 20. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come prendere TALVEY

Quantità somministrata

TALVEY le sarà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo. La dose di TALVEY verrà calcolata dal medico che deciderà la quantità da somministrare. La dose di TALVEY dipende dal peso corporeo.

TALVEY viene somministrato una volta alla settimana o una volta ogni 2 settimane, a seconda della dose, come segue:

0,4 mg/kg una volta alla settimana

- Come prima dose riceverà 0,01 mg per ciascun chilogrammo di peso corporeo.
- Come seconda dose, che le verrà somministrata da 2 a 4 giorni dopo la prima dose, riceverà 0,06 mg per chilogrammo di peso corporeo.
- Come terza dose riceverà una dose di trattamento di 0,4 mg per chilogrammo di peso corporeo da 2 a 4 giorni dopo la seconda dose.
- Dopo la terza dose, continuerà a ricevere una dose di trattamento una volta alla settimana.
- Il trattamento continuerà fino a quando riceverà beneficio dall'assunzione di TALVEY.

Il medico la terrà sotto controllo per eventuali effetti indesiderati dopo le prime tre dosi. Tali controlli verranno ripetuti per 2 giorni dopo ciascuna dose. Deve rimanere vicino a una struttura sanitaria dopo ciascuna delle prime tre dosi, qualora sviluppi effetti indesiderati.

Se si verificano effetti indesiderati dopo una delle prime due dosi, il medico può decidere di rimandare fino a 7 giorni la ripresa del trattamento con la dose successiva.

0,8 mg/kg una volta ogni 2 settimane

- Come prima dose riceverà 0,01 mg per ciascun chilogrammo di peso corporeo.
- Come seconda dose, che le verrà somministrata da 2 a 4 giorni dopo la prima dose, riceverà 0,06 mg per chilogrammo di peso corporeo.
- Come terza dose, che le verrà somministrata da 2 a 4 giorni dopo la seconda dose, riceverà 0,4 mg per chilogrammo di peso corporeo.
- Come quarta dose, riceverà una dose di trattamento di 0,8 mg per chilogrammo di peso corporeo da 2 a 4 giorni dopo la terza dose.
- Dopo la quarta dose, continuerà a ricevere una dose di trattamento una volta ogni 2 settimane.
- Il trattamento continuerà fino a quando riceverà beneficio dall'assunzione di TALVEY.

Il medico la terrà sotto controllo per eventuali effetti indesiderati dopo le prime quattro dosi. Tali controlli verranno ripetuti per 2 giorni dopo ciascuna dose. Deve rimanere vicino a una struttura sanitaria dopo ciascuna delle prime quattro dosi, qualora sviluppi effetti indesiderati.

Se si verificano effetti indesiderati dopo una delle prime tre dosi, il medico può decidere di rimandare fino a 7 giorni la ripresa del trattamento con la dose successiva.

La decisione di utilizzare 0,4 mg/kg una volta alla settimana oppure 0,8 mg/kg ogni due settimane deve essere presa in accordo con il medico.

Come viene somministrato il medicinale

TALVEY le sarà somministrato da un medico o da un infermiere mediante un'iniezione sotto la pelle (iniezione "sottocutanea"). L'iniezione avverrà nella zona dello stomaco (addome) o nella coscia.

Medicinali somministrati durante il trattamento con TALVEY

Prima delle tre dosi iniziali (in caso riceva 0,4 mg/kg di peso corporeo) o delle prime quattro dosi (in caso riceva 0,8 mg/kg di peso corporeo) di TALVEY, le saranno somministrati medicinali che aiutano a ridurre la possibilità di effetti indesiderati. Tali medicinali possono comprendere:

- medicinali per ridurre il rischio di una reazione allergica (antistaminici)
- medicinali per ridurre il rischio di infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per ridurre la febbre (come il paracetamolo)

Questi medicinali potrebbero anche essere somministrati prima delle dosi successive di TALVEY, in base agli eventuali sintomi che sviluppa.

Potrebbe ricevere anche altri medicinali, in base agli eventuali sintomi che sviluppa o alla sua storia medica.

Se prende più TALVEY di quanto deve

Questo medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere. Nell'eventualità in cui le venga somministrata una quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico la terrà sotto controllo per eventuali effetti indesiderati.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di TALVEY

È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti affinché il trattamento funzioni. Se salta un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Richiedi immediatamente assistenza medica se sviluppi uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi che possono essere severi e anche fatali.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), una reazione immunitaria grave, che può colpire il sistema nervoso. Alcuni dei sintomi sono:
 - sensazione di confusione
 - diminuzione della capacità di attenzione o di concentrazione
 - sensazione di disorientamento
 - sensazione di sonnolenza
 - scarsa energia
 - lentezza e difficoltà di pensiero
- sindrome da rilascio di citochine (CRS), una grave reazione immunitaria che può causare sintomi quali:
 - febbre
 - pressione sanguigna bassa
 - brividi
 - bassi livelli di ossigeno nel sangue
 - mal di testa
 - battito del cuore accelerato
 - aumento del livello di enzimi epatici nel sangue
- bassi livelli di neutrofili (neutropenia), un tipo di globuli bianchi che aiutano a combattere le infezioni
- bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia), che favoriscono la coagulazione del sangue.

Informi immediatamente il medico se osserva uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi descritti sopra.

Altri effetti indesiderati

Di seguito sono riportati altri effetti indesiderati. Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- problemi alle unghie
- dolore ai muscoli e alle ossa (dolore muscoloscheletrico)
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- sensazione di stanchezza
- brividi
- peso diminuito
- pelle o mucose particolarmente secche, come bocca e occhi (xerosi)
- bassi livelli di linfociti (linfopenia), un tipo di globuli bianchi
- problema nel produrre o controllare il movimento (disfunzione motoria)
- capogiri
- danni ai nervi che possono causare formicolio, intorpidimento, dolore o perdita di sensibilità al dolore (neuropatia sensoriale)
- danni o malattie che alterano la funzione cerebrale (encefalopatia)
- diarrea
- nausea

- stipsi
- mal di stomaco
- vomito
- infezione del naso, dei seni nasali o della gola (infezione delle vie respiratorie superiori)
- prurito
- diminuzione dell'appetito
- dolore
- bassi livelli di globuli bianchi (leucopenia)
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)
- bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia)
- bassi livelli di magnesio nel sangue (ipomagnesemia)
- bassi livelli di immunoglobuline, un tipo di anticorpi nel sangue (ipogammaglobulinemia), che può rendere più vulnerabili alle infezioni
- gonfiore causato dall'accumulo di liquidi nell'organismo (edema)
- irritazione o dolore in corrispondenza del sito di iniezione
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- COVID-19
- tempo di coagulazione del sangue più lungo risultante dagli esami del sangue (fibrinogeno aumentato, INR aumentato e PTT prolungato)
- infezioni batteriche
- dolore alla bocca
- infezione fungina
- febbre (piressia)
- mal di testa
- respiro affannoso (dispnea)
- tosse
- problemi alla bocca e alla deglutizione, come alterazione del gusto (disgeusia), bocca secca, difficoltà a deglutire (disfagia) e infiammazione della mucosa boccale (stomatiti)
- problemi alla pelle, come eruzione cutanea

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- perdita di capelli
- sanguinamento, che può essere grave (emorragia)
- infezione polmonare (polmonite)
- infezione virale
- infezione del sangue (sepsi)
- basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili), con febbre
- rossore, gonfiore, sensazione di formicolio o bruciore con screpolature della pelle sui palmi delle mani e/o sulla pianta dei piedi (sindrome mano-piede)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- incapacità di coordinare i movimenti muscolari

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare TALVEY

Talvey sarà conservato presso l'ospedale o la clinica dal medico. Le informazioni di seguito riportate sono destinate principalmente agli operatori sanitari.

Questo medicinale deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima di usare il medicinale, controllare se la soluzione presenta particelle o alterazioni del colore. La soluzione deve essere da incolore a giallo chiaro. Non usi questo medicinale se nota che il medicinale è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle visibili.

I medicinali non devono essere gettati nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi all'operatore sanitario come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene TALVEY

- Il principio attivo è talquetamab. TALVEY è disponibile in due diverse concentrazioni:
 - 2 mg/mL – un flaconcino da 1,5 mL contiene 3 mg di talquetamab
 - 40 mg/mL – un flaconcino da 1 mL contiene 40 mg di talquetamab
- Gli altri componenti sono EDTA sale disodico diidrato, acido acetico glaciale (E260), polisorbato 20 (E432), sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili (vedere "TALVEY contiene sodio" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di TALVEY e contenuto della confezione

TALVEY è una soluzione iniettabile (iniettabile) ed è un liquido da incolore a giallo chiaro. TALVEY è fornito in una confezione di cartone contenente 1 flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

I flaconcini di TALVEY sono forniti come soluzione iniettabile pronta per l'uso che non necessita di diluizione prima della somministrazione.

I flaconcini di TALVEY di concentrazione diversa non devono essere combinati per ottenere la dose di trattamento.

Per la preparazione e la somministrazione di TALVEY è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Preparazione di TALVEY

- Attenersi alle seguenti tabelle di riferimento per la preparazione di TALVEY
 - Utilizzare la Tabella 1 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,01 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 2 mg/mL.

Tabella 1. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL) per la dose incrementale 1 (0,01 mg/kg)

Dose da 0,01 mg/kg	Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,5 mL)
	da 35 a 39	0,38	0,19	1
	da 40 a 45	0,42	0,21	1
	da 46 a 55	0,5	0,25	1
	da 56 a 65	0,6	0,3	1
	da 66 a 75	0,7	0,35	1
	da 76 a 85	0,8	0,4	1
	da 86 a 95	0,9	0,45	1
	da 96 a 105	1,0	0,5	1
	da 106 a 115	1,1	0,55	1
	da 116 a 125	1,2	0,6	1
	da 126 a 135	1,3	0,65	1
	da 136 a 145	1,4	0,7	1
	da 146 a 155	1,5	0,75	1
	da 156 a 160	1,6	0,8	1

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Utilizzare la Tabella 2 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini richiesto in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,06 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 2 mg/mL.

Tabella 2. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 3 mg/1,5 mL (2 mg/mL) per la dose incrementale 2 (0,06 mg/kg)

Dose da 0,06 mg/kg	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,5 mL)
	da 35 a 39	2,2	1,1	1
	da 40 a 45	2,6	1,3	1
	da 46 a 55	3	1,5	1
	da 56 a 65	3,6	1,8	2
	da 66 a 75	4,2	2,1	2
	da 76 a 85	4,8	2,4	2
	da 86 a 95	5,4	2,7	2
	da 96 a 105	6	3	2
	da 106 a 115	6,6	3,3	3
	da 116 a 125	7,2	3,6	3
	da 126 a 135	7,8	3,9	3
	da 136 a 145	8,4	4,2	3
	da 146 a 155	9	4,5	3
	da 156 a 160	9,6	4,8	4

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Utilizzare la Tabella 3 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini necessari, in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,4 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 40 mg/mL.

Tabella 3. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 40 mg/mL per la dose incrementale 3 (0,4 mg/kg) e la fase di trattamento (0,4 mg/kg) per il regime di dosaggio settimanale

	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,0 mL)
Dose da 0,4 mg/kg	da 35 a 39	14,8	0,37	1
	da 40 a 45	16	0,4	1
	da 46 a 55	20	0,5	1
	da 56 a 65	24	0,6	1
	da 66 a 75	28	0,7	1
	da 76 a 85	32	0,8	1
	da 86 a 95	36	0,9	1
	da 96 a 105	40	1	1
	da 106 a 115	44	1,1	2
	da 116 a 125	48	1,2	2
	da 126 a 135	52	1,3	2
	da 136 a 145	56	1,4	2
	da 146 a 155	60	1,5	2
	da 156 a 160	64	1,6	2

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Utilizzare la Tabella 4 per determinare la dose totale, il volume di iniezione e il numero di flaconcini richiesto in base al peso corporeo effettivo del paziente per la dose di 0,8 mg/kg usando il flaconcino di TALVEY da 40 mg/mL.

Tabella 4. Volumi di iniezione con flaconcino di TALVEY 40 mg/mL per la dose di trattamento (0,8 mg/kg) per il regime di dosaggio ogni 2 settimane

	Peso corporeo (kg)	Dose totale ^a (mg)	Volume di iniezione (mL)	Numero di flaconcini (1 flaconcino=1,0 mL)
Dose da 0,8 mg/kg	da 35 a 39	29,6	0,74	1
	da 40 a 45	34	0,85	1
	da 46 a 55	40	1	1
	da 56 a 65	48	1,2	2
	da 66 a 75	56	1,4	2
	da 76 a 85	64	1,6	2
	da 86 a 95	72	1,8	2
	da 96 a 105	80	2	2
	da 106 a 115	88	2,2	3
	da 116 a 125	96	2,4	3
	da 126 a 135	104	2,6	3
	da 136 a 145	112	2,8	3
	da 146 a 155	120	3	3
	da 156 a 160	128	3,2	4

^a La dose totale (mg) è calcolata utilizzando il valore del volume di iniezione arrotondato (mL)

- Verificare che TALVEY soluzione iniettabile sia da incolore a giallo chiaro. Non usare la soluzione se appare di colore alterato, torbida o se contiene particelle estranee.
- Estrarre dal frigorifero (2 °C–8 °C) il flaconcino della concentrazione appropriata di TALVEY e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 30 °C) per almeno 15 minuti. Non riscaldare TALVEY in qualsiasi altro modo.
- Una volta raggiunta la temperatura ambiente, ruotare delicatamente il flaconcino per circa 10 secondi per miscelare. Non agitare.
- Aspirare il volume necessario per l'iniezione di TALVEY dal/i flaconcino/i in una siringa di dimensioni adeguate utilizzando un ago di trasferimento.
 - Il volume di ciascuna iniezione non deve superare 2,0 mL. Suddividere le dosi che richiedono più di 2,0 mL in parti uguali in siringhe diverse.
- TALVEY è compatibile con aghi per iniezione di acciaio inossidabile e siringhe di polipropilene o policarbonato.
- Sostituire l'ago di trasferimento con un ago per iniezioni di dimensioni adeguate.

Somministrazione di TALVEY

- TALVEY deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.
- TALVEY deve essere somministrato da un operatore sanitario, in una struttura dotata di personale medico adeguatamente formato e attrezzature mediche appropriate per gestire reazioni gravi, tra cui la sindrome da rilascio di citochine (CRS).
- Iniettare il volume necessario di TALVEY nel tessuto sottocutaneo dell'addome (sede di iniezione preferibile). In alternativa, TALVEY può essere iniettato nel tessuto sottocutaneo di altre zone (per es., la coscia). Se sono necessarie più iniezioni, le sedi di iniezione di TALVEY devono essere ad almeno 2 cm di distanza.
- Non iniettare in zone con tatuaggi o cicatrici o dove la pelle è arrossata, presenta ematomi, è dolorante, dura o non intatta.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.