

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TALVEY 2 mg/ml injekcinis tirpalas
TALVEY 40 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TALVEY 2 mg/ml injekcinis tirpalas
Viename 1,5 ml flakone yra 3 mg talkvetamabo (*talquetamabum*) (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injekcinis tirpalas
Viename 1 ml flakone yra 40 mg talkvetamabo (*talquetamabum*) (40 mg/ml).

Talkvetamabas yra G4 imunoglobulinų – prolino, alanino, alanino – (IgG4-PAA) humanizuotas bispecifinis antikūnas, nukreiptas prieš G baltymo sujungto C klasės 5 grupės D nario receptorių (GPCR5D) ir CD3 receptorių, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu, naudojant kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląsteles.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Bespalvis ar gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,2 ir osmolališkumas 287–290 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TALVEY kaip monoterapija yra skirtas suaugusiųjų pacientų, sergančių recidyvuojančia ir atsparia dauginė mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai 3 gydymo kursus, įskaitant gydymą imunomodulatoriumi, proteasomos inhibitoriumi ir antikūnu prieš CD38, ir kuriems pasireiškė ligos progresavimas paskutiniojo gydymo metu, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą TALVEY turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys dauginės mielomos gydymo patirties.

TALVEY turi skirti sveikatos priežiūros specialistas kartu su atitinkamai apmokytu medicinos personalu bei turi būti atitinkama medicininė įranga sunkioms reakcijoms, įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS), ir neurologiniam toksiniam poveikiui, įskaitant su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurologinio toksiškumo sindromą (angl., *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS*), valdyti.

Dozavimas

Prieš kiekvienos TALVEY dozės vartojimą dozės didinimo fazės metu (žr. toliau) reikia skirti prieš gydymą vartojamų vaistinių preparatų.

TALVEY reikia skirti po oda vieną kartą per savaitę arba vieną kartą per dvi savaites (kas dvi savaites) pagal 1-oje lentelėje pateiktą dozavimo schemą. Pacientams, kurie gydomi talkvetamabu pagal 0,4 mg/kg kas savaitę schemą ir kuriems pasireiškė tinkamas klinikinis atsakas, patvirtintas dviejų iš eilės ligos vertinimų metu, gali būti apsvarstyta pakeisti gydymo schemą į 0,8 mg/kg dozę kas dvi savaites.

1 lentelė. Rekomenduojama TALVEY dozė

Dozavimo schema	Fazė	Diena	TALVEY dozė ^a
Dozavimo vieną kartą per savaitę schema	Dozės didinimo fazė	1-oji diena	0,01 mg/kg
		3-ioji diena ^b	0,06 mg/kg
		5-oji diena ^b	0,4 mg/kg
	Gydymo fazė	Toliau kartą per savaitę ^c	0,4 mg/kg
Dozavimo vieną kartą per dvi savaites (kas 2 savaites) schema	Dozės didinimo fazė	1-oji diena	0,01 mg/kg
		3-ioji diena ^b	0,06 mg/kg
		5-oji diena ^b	0,4 mg/kg
		7-oji diena ^b	0,8 mg/kg
	Gydymo fazė	Toliau vieną kartą kas 2 savaites ^c	0,8 mg/kg

^a Remiantis realiu kūno svoriu ir skiriant po oda.

^b Dozė galima skirti praėjus 2–4 paroms po praeitos dozės ir galima skirti praėjus ne daugiau kaip 7 paroms po paskutinės dozės, leidžiant praeiti nepageidaujamoms reakcijoms.

^c Tarp kassavaitinių dozių reikia išlaikyti bent 6 parų tarpą, ir mažiausiai 12 parų tarpą tarp dozių, kai dozė skiriama vieną kartą per dvi savaites (kas dvi savaites).

Pacientams reikia nurodyti būti netoli sveikatos priežiūros įstaigos ir 48 valandas po visų TALVEY dozių vartojimo pagal dozės didinimo schemą juos reikia stebėti, ar nepasireiškia CIS ir ICANS požymiai ir simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

Pacientai TALVEY turi būti gydomi iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo pasireiškimo.

Prieš gydymą skiriami vaistiniai preparatai

Siekiant sumažinti CIS riziką (žr. 4.4 skyrių), likus 1–3 valandoms iki kiekvienos TALVEY dozės vartojimo dozės didinimo fazės metu reikia skirti toliau išvardytų prieš gydymą vartojamų vaistinių preparatų:

- kortikosteroidą (16 mg deksametazono, vartojamo per burną ar į veną, arba ekvivalento);
- antihistamininį vaistinį preparatą (50 mg difenhidramino, vartojamo per burną ar į veną, ar ekvivalento);
- antipiretinių vaistinių preparatų (650–1 000 mg paracetamolio, vartojamo per burną ar į veną, ar ekvivalento).

Prieš gydymą vartojamų vaistinių preparatų prieš kitų dozių vartojimą taip pat gali prireikti pacientams, kurie kartoja dozavimą dėl dozės vartojimo atidėjimo TALVEY dozės didinimo fazės metu (žr. 2 lentelę), arba pacientams, kuriems pasireiškė CIS (žr. 3 lentelę).

Infekcijos prevencija

Prieš pradėdant gydymą TALVEY, vadovaujantis vietinėmis įstaigų gairėmis, reikia apsvarstyti skirti infekcijų profilaktiką.

Dozės atidėjimas

Jei TALVEY dozės vartojimas buvo atidėtas, gydymą reikia atnaujinti pagal 2-oje lentelėje pateiktas rekomendacijas ir atitinkamai atnaujinti dozavimą kas savaitę arba kas dvi savaites (žr. poskyrį „Dozavimas“). Prieš atnaujinant gydymą TALVEY, turi būti skiriami vaistiniai preparatai, vartojami prieš dozės skyrimą, ir pacientai atitinkamai stebimi (žr. 4.2 skyrių).

2 lentelė. Gydymo TALVEY atnaujinimo po dozės atidėjimo rekomendacijos

Dozavimo schema	Paskutiniai vartota dozė	Laikas nuo paskutiniosios skirtos dozės	TALVEY rekomendacija*
Vartojimo kas savaitę dozavimo schema	0,01 mg/kg	Daugiau kaip 7 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8–28 paros	Kartoti 0,06 mg/kg
		Daugiau kaip 28 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8–35 paros	Kartoti 0,4 mg/kg
		36–56 paros	Atnaujinti 0,06 mg/kg
		Daugiau kaip 56 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg
Vartojimo vieną kartą per 2 savaites (kas 2 savaites) dozavimo schema	0,01 mg/kg	Daugiau kaip 7 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8–28 paros	Kartoti 0,06 mg/kg
		Daugiau kaip 28 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8–35 paros	Kartoti 0,4 mg/kg
		36–56 paros	Atnaujinti 0,06 mg/kg
		Daugiau kaip 56 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14–35 paros	Kartoti 0,8 mg/kg
		36–56 paros	Atnaujinti 0,4 mg/kg
		Daugiau kaip 56 paros	Atnaujinti 0,01 mg/kg

* Prieš atnaujinant gydymą TALVEY reikia skirti vaistinių preparatų vartojamų prieš gydymo skyrimą. Atnaujinus gydymą TALVEY, atitinkamai tęskite kas savaitinį dozavimą, ar dozavimą kas dvi savaites (vieną kartą per dvi savaites) (žr. 4.2 skyrių).

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Su TALVEY susijusiam toksiškumui valdyti gali reikėti atidėti dozę (žr. 4.4 skyrių). Gydymo TALVEY atnaujinimo po atidėtos dozės rekomendacijos pateikiamos 2-oje lentelėje.

3-ioje ir 4-oje lentelėje pateikiami rekomenduojami veiksmai, kurių reikia imtis pasireiškus CIS ir ICANS. 6-oje lentelėje pateikiamos dozės keitimo dėl nepageidaujamų reakcijų rekomendacijos.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

CIS turi būti atpažįstamas remiantis klinikiniu pasireiškimu (žr. 4.4 skyrių). Reikia įvertinti ir gydyti kitas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis. Jei įtariamas CIS, TALVEY vartojimą reikia nutraukti, kol CIS praeis, ir būklė turi būti valdoma pagal 3-ioje lentelėje pateiktas rekomendacijas. CIS gydyti reikia skirti palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti ir intensyvią terapiją, kai pasireiškia sunkus ar keliantis pavojų gyvybei CIS. Reikia apsvarstyti atlikti laboratorinius tyrimus, siekiant stebėti, ar nepasireiškia diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK), stebėti kraujo rodiklius, o taip pat ir plaučių, širdies, inkstų ir kepenų funkciją.

3 lentelė. CIS valdymo rekomendacijos

CIS laipsnis ^a	Ką daryti su TALVEY	Tocilizumabas ^b	Kortikosteroidai ^c
1-ojo laipsnio Temperatūra ≥ 38 °C ^d	Neskirti TALVEY, kol CIS praeis. Prieš kitos TALVEY dozės vartojimą skirti prieš gydymą vartojamo vaistinio preparato.	Galima apsvarstyti.	Netaikoma

<p>2-ojo laipsnio</p> <p>Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ ir bent vienas iš toliau išvardytų:</p> <ul style="list-style-type: none"> • į gydymą skysčiais reaguojanti hipotenzija, kai nėra vazopresorių poreikio, arba • mažos tėkmės deguonies pro nosies kaniules^c ar deguonies maišą poreikis. 	<p>Neskirti TALVEY, kol CIS praeis.</p> <p>Prieš kitos TALVEY dozės vartojimą skirti prieš gydymą vartojamo vaistinio preparato.</p> <p>Po kitos TALVEY dozės pacientą reikia stebėti 48 valandas. Reikia nurodyti pacientams likti netoliese sveikatos priežiūros įstaigos, kol yra stebimi.</p>	<p>Skirti po 8 mg/kg tocilizumabo^c į veną per 1 valandą (neviršyti 800 mg).</p> <p>Jei reikia, kartoti tocilizumabo dozę kas 8 valandas, jei nėra atsako į į veną leidžiamus skysčius ar reikia daugiau papildomo deguonies.</p> <p>Per 24 valandų laikotarpį reikia apsiriboti daugiausiai 3 dozėmis. Daugiausiai galima skirti 4 dozes.</p>	<p>Jei nuo tocilizumabo skyrimo pradžios praėjus 24 valandoms pagerėjimo nėra, skirti 1 mg/kg metilprednizolono į veną du kartus per parą arba po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas.</p> <p>Gydymą kortikosteroidu tęsti, kol reiškiniai palengvės iki 1-ojo laipsnio ar daugiau, o tada mažinant dozę per 3 paras nutraukti vartojimą.</p>
<p>3-iojo laipsnio</p> <p>Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ ir bent vienas iš toliau išvardytų:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija, kai yra vazopresorių poreikis, su arba be vazopresino, arba • didelės tėkmės deguonies pro nosies kaniules^c, veido kaukę, deguonies kaukę su maišu ar Venturi kaukę poreikis. 	<p><u>Trunka < 48 valandas</u></p> <p>Kaip 2-ojo laipsnio atveju.</p> <p><u>Pasikartoja arba trunka ≥ 48 valandas</u></p> <p>Visam laikui nutraukti TALVEY vartojimą.</p>	<p>Skirti po 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (neviršyti 800 mg).</p> <p>Jei reikia, kartoti tocilizumabo dozę kas 8 valandas, jei nėra atsako į į veną leidžiamus skysčius ar reikia daugiau papildomo deguonies.</p> <p>Per 24 valandų laikotarpį reikia apsiriboti daugiausiai 3 dozėmis. Daugiausiai galima skirti 4 dozes.</p>	<p>Jei nėra pagerėjimo, skirti 1 mg/kg metilprednizolono į veną du kartus per parą ar deksametazono (pvz., 10 mg į veną kas 6 valandas).</p> <p>Gydymą kortikosteroidu tęsti, kol reiškiniai palengvės iki 1-ojo laipsnio ar daugiau, o tada mažinant dozę per 3 paras nutraukti vartojimą.</p>
<p>4-ojo laipsnio</p> <p>Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ ir bent vienas iš toliau išvardytų:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija, kai yra kelių vazopresorių (neįskaitant vazopresino) poreikis, arba • teigiamo slėgio deguonies tiekimas (pvz., pastovaus teigiamo slėgio kvėpavimo takuose deguonies tiekimas (CPAP), dvipusio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose deguonies tiekimas (BiPAP), intubacija ir mechaninė ventiliacija). 	<p>Visam laikui nutraukti TALVEY vartojimą.</p>	<p>Skirti po 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (neviršyti 800 mg).</p> <p>Jei reikia, kartoti tocilizumabo dozę kas 8 valandas, jei nėra atsako į į veną leidžiamus skysčius ar reikia daugiau papildomo deguonies.</p> <p>Per 24 valandų laikotarpį reikia apsiriboti daugiausiai 3 dozėmis. Daugiausiai galima skirti 4 dozes.</p>	<p>Kaip aprašyta pirmiau arba skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną per parą 3 paras, gydytojo nuožiūra.</p> <p>Jei pagerėjimo nėra arba būklė blogėja, apsvarstykite imunosupresantų keitimą.^c</p>

- ^a Remiantis Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT*) CIS laipsniais (Lee et al 2019).
- ^b Daugiau informacijos pateikiama tocilizumabo skyrimo informacijoje.
- ^c Į gydymą nereaguojantį CIS gydyti pagal įstaigos gaires.
- ^d Priskiriama CIS. Karščiavimas ne visada gali pasireikšti kartu su hipotenzija ar hipoksija, nes jį gali maskuoti tokios intervencijos, kaip gydymas antipiretiniais vaistinėmis preparatais ar anticitokiniais (pvz., tocilizumabu ar kortikosteroidais).
- ^e Mažos tėkmės nosies kaniulė tiekia ≤ 6 l/min., didelės tėkmės nosies kaniulė tiekia >6 l/min.

Neurologinis toksinis poveikis, įskaitant ICANS

Pasireiškus pirmam neurologinio toksinio poveikio, įskaitant ICANS, požymiui TALVEY vartojimas turi būti sustabdytas ir apsvarstytas neurologinis įvertinimas. Turi būti atmetos kitos neurologinių simptomų priežastys. Reikia skirti palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti ir intensyvią terapiją, kai ICANS yra sunkus ar kelia pavojų gyvybei (žr. 4.4 skyrių). ICANS valdymo rekomendacijų santrauka pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė. ICANS valdymo rekomendacijos

ICANS laipsnis ^{a, b}	Kartu yra CIS	CIS kartu nėra
1-ojo laipsnio ICE ^c balas 7–9 arba sutrikusi sąmonė ^d : spontaniškai pabunda.	CIS gydymas pagal informaciją 3 lentelėje. Stebėti neurologinius simptomus ir gydytojo nuožiūra apsvarstyti neurologo konsultaciją bei įvertinimą.	Stebėti neurologinius simptomus ir gydytojo nuožiūra apsvarstyti neurologo konsultaciją bei įvertinimą.
	TALVEY skyrimą nutraukti, kol praeis ICANS. Reikia apsvarstyti skirti sedacijos nesukeliančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai.	
2-ojo laipsnio ICE ^c balas 3–6 arba sutrikusi sąmonė ^d : pabunda kalbinant.	CIS gydymui skirti tocilizumabo, kaip nurodyta 3 lentelėje. Jei paskyrus tocilizumabo būklė negerėja, reikia skirti po 10 mg deksametazono ^e į veną kas 6 valandas, jei dar nėra paskirta kitų kortikosteroidų. Gydymą deksametazonu tęsti, kol reiškinys taps 1-ojo laipsnio ar mažesnis, ir tada palaipsniui mažinant dozę nutraukti gydymą.	Skirti po 10 mg deksametazono ^e į veną kas 6 valandas. Gydymą deksametazonu tęsti, kol reiškinys taps 1-ojo laipsnio ar mažesnis ir tada palaipsniui mažinant dozę nutraukti gydymą.
	TALVEY skyrimą nutraukti, kol praeis ICANS. Reikia apsvarstyti skirti sedacijos nesukeliančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai. Reikia apsvarstyti neurologo ir kitų specialistų konsultaciją nuodugnesniam įvertinimui, jei reikia. Pacientą reikia stebėti 48 valandas po sekančios TALVEY dozės. Reikia nurodyti pacientams likti netoliese sveikatos priežiūros įstaigos, kol yra stebimi.	
3-iojo laipsnio ICE ^c balas 0–2 (Jei ICE balas yra 0, tačiau pacientas pabunda [pvz., pabunda su visiška afazija] ir gali atlikti jo įvertinimą)	CIS gydyti skirti tocilizumabo, kaip nurodyta 3 lentelėje. Skirti 10 mg deksametazono ^e į veną kartu su pirmąja tocilizumabo doze, ir kartoti kas 6 valandas. Gydymą deksametazonu tęsti, kol reiškinys taps 1-ojo laipsnio ar mažiau ir tada palaipsniui mažinant dozę nutraukti gydymą.	Skirti po 10 mg deksametazono ^e į veną kas 6 valandas. Gydymą deksametazonu tęsti, kol reiškinys taps 1-ojo laipsnio ar mažesnis ir tada palaipsniui mažinant dozę nutraukti gydymą.

<p>arba sutrikusi sąmonė^d: pabunda tik prisilietus,</p> <p>arba traukuliai^d, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bet kokie kliniškai pasireiškiantys traukuliai, židininiai arba generalizuoti, greitai praeinantys, arba • kliniškai nepasireiškiantys traukuliai elektroencefalogramoje (EEG), kuriems nutraukti reikalinga intervencija, <p>arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas: židininė / vietinė edema, nustatoma atlikus neurovaizdinius tyrimus^d.</p> 	<p>Reikia apsvarstyti skirti sedacijos nesukeliančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai. Reikia apsvarstyti neurologo ir kitų specialistų konsultaciją nuodugnesniam įvertinimui, jei reikia.</p> <p><u>Pirmas pasireiškimas:</u> TALVEY skyrimą nutraukti, kol praeis <i>ICANS</i>.</p> <p>Pacientą reikia stebėti 48 valandas po sekančios TALVEY dozės. Reikia nurodyti pacientams likti netoliese sveikatos priežiūros įstaigos, kol yra stebimi.</p> <p><u>Pasikartojimas:</u> Visam laikui nutraukti TALVEY vartojimą.</p>	
<p>4-ojo laipsnio</p> <p>ICE^c balas 0 (pacientas neatsibunda ir neįmanoma atlikti ICE įvertinimo)</p> <p>Arba sutrikusi sąmonė^d, kai gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį prižadintų, arba • stuporas arba koma, 	<p>CIS gydyti skirti tocilizumabo, kaip nurodyta 3 lentelėje.</p> <p>Skirti 10 mg deksametazono^e į veną ir kartoti kas 6 valandas. Gydymą deksametazonu tęsti, kol reiškinys taps 1-ojo laipsnio ar mažiau ir tada palaipsniui mažinant dozę nutraukti gydymą.</p> <p>Arba apsvarstyti galimybę skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną per parą su pirmąja tocilizumabo doze ir toliau dar 2 ar daugiau parų skirti po 1 000 mg metilprednizolono per parą į veną.</p>	<p>Skirti po 10 mg deksametazono^e į veną kas 6 valandas. Gydymą deksametazonu tęsti, kol reiškinys taps 1-ojo laipsnio ar mažesnis ir tada palaipsniui mažinant dozę nutraukti gydymą.</p> <p>Arba apsvarstyti galimybę skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną 3 paras, jei pasireiškia pagerėjimas, toliau gydyti kaip pateikta pirmiau.</p>

<p>arba traukuliai^d, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gyvybei pavojingi ilgai trunkantys traukuliai (> 5 min.), arba • pasikartojantys kliniškai pasireiškiantys ar sukeltantys elektrinius iškrūvius traukuliai, tarp priepuolių negrįžtant į pradinę būseną, <p>ar motorikos sutrikimai^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė, <p>arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema^d, kartu pasireiškiant šiems požymiams / simptomams:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzinė smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdinius tyrimus, arba • decerebracinė arba dekortikacinė kūno poza, arba • VI galvinio nervo paralyžius, arba • regos nervo disko edema, arba • Kušingo triada. 	<p>Visam laikui nutraukti TALVEY vartojimą.</p> <p>Reikia apsvarstyti skirti sedacijos nesukeliančių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo) traukulių profilaktikai. Reikia apsvarstyti neurologo ir kitų specialistų konsultaciją nuodugnesniam įvertinimui, jei reikia.</p> <p>Pasireiškus intrakranijinio spaudimo padidėjimui / galvos smegenų edemai, žr. vietines įstaigos gaires tokioms būklėms valdyti.</p>
---	---

^a Gydytas nustatomas pagal sunkiausią reiškinį, kuriam nepriskiriama jokia kita jį sukėlusį priežastis.

^b Remiantis *ASTCT 2019 ICANS* laipsnio nustatymu.

^c Jei pacientą pavyksta pažadinti ir jam gali būti atliktas su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (*angl. Immune Effector Cell Associated Encephalopathy, ICE*) įvertinimas, reikia įvertinti: **orientaciją** (orientavimasis, kokie yra metai, koks yra mėnuo, kokiam yra mieste ir kokioje ligoninėje = 4 balai); **įvardijimą** (įvardyti 3 objektus, pvz., parodyti į laikrodį, rašiklį, sagą = 3 balai); **nurodymų vykdymą** (pvz., „parodykite man 2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ = 1 balas); **rašymą** (gebėjimas parašyti standartinį sakinį = 1 balas) ir **dėmesį** (suskaiciuoti atgaline tvarka nuo 100 dešimtimis = 1 balas). Jei pacientas neatsibunda ir negali atlikti ICE įvertinimo (4-ojo laipsnio *ICANS*) = 0 balų.

^d Negalima priskirti jokiai kitai priežastčiai.

^e Visos nuorodos į deksametazono skyrimą kalba apie deksametazoną ar jo ekvivalentą.

5 lentelė: Neurologinio toksinio poveikio (išskyrus ICANS) valdymo rekomendacijos

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Veiksmai
Neurologinis toksinis poveikis ^a (išskyrus ICANS)	1-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukti TALVEY vartojimą, kol neurologinio toksinio poveikio simptomai išnyks ar stabilizuosis.^b
	2-ojo laipsnio 3-ojo laipsnio (pasireiškė pirmą kartą)	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukti TALVEY vartojimą, kol neurologinio toksinio poveikio simptomai nepagerės iki 1-ojo ar mažesnio laipsnio.^b • Skirti palaikomąjį gydymą.
	3-ojo laipsnio (pakartotinis pasireiškimas) 4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukti TALVEY vartojimą. • Skirti palaikomąjį gydymą, kuris gali apimti ir intensyvią priežiūrą.

^a Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų bendros terminologijos (*angl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) kriterijų 4.03 versiją.

^b 2 lentelėje žiūrėti gydymo TALVEY atnaujinimo po dozės atidėjimo rekomendacijas.

Kitos nepageidaujamos reakcijos

Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus kitoms nepageidaujamos reakcijoms pateikiamas 6 lentelėje.

6 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas esant kitoms nepageidaujamos reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Dozės keitimas
Sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių)	Visų laipsnių	<ul style="list-style-type: none">Neskirti TALVEY dozės didinimo schemos pacientams, sergantiems aktyvia infekcija.Nutraukti TALVEY vartojimą dozės didinimo fazėje, kol infekcija praeis.
	3–4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą gydymo fazės metu, kol infekcija palengvės iki 2-ojo laipsnio ar mažesnio laipsnio.
Citopenijos (žr. 4.4 skyrių)	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą, kol absoliutus neutrofilų skaičius taps $0,5 \times 10^9/l$ ar didesnis.
	Febrilinė neutropenija	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą, kol absoliutus neutrofilų skaičius taps $1,0 \times 10^9/l$ arba didesnis, ir kol neišnyksta karščiavimas.
	Hemoglobinas mažiau kaip 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą, kol hemoglobino kiekis taps 8 g/dl ar didesnis.
	Trombocitų skaičius mažesnis kaip 25 000/ μ l Trombocitų skaičius nuo 25 000/ μ l iki 50 000/ μ l su kraujavimu	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą, kol trombocitų skaičius taps 25 000/μl ar didesnis ir nebus kraujavimo.
Oralinis toksiškumas, įskaitant svorio mažėjimą (žr. 4.4 skyrių)	Toksiškumas, kai nėra reakcijos į palaikomąjį gydymą	Nutraukti TALVEY vartojimą, kol būklė stabilizuosis ar pagerės, ir apsvarstyti atnaujinti vartojimą vadovaujantis pakeistu dozavimo planu, kaip nurodyta toliau: <ul style="list-style-type: none">jei dabartinė dozė yra 0,4 mg/kg kas savaitę, pakeisti į 0,4 mg/kg kas dvi savaitesjei dabartinė dozė yra 0,8 mg/kg kas dvi savaites, pakeisti į 0,8 mg/kg kas keturias savaites.
Odos reakcijos, įskaitant nagų sutrikimus (žr. 4.4 skyrių)	3–4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą, kol nepageidaujama reakcija nepagerės iki 1-ojo laipsnio ar pradinės būklės.
Kitos nehematologinės nepageidaujamos reakcijos ^a (žr. 4.8 skyrių)	3–4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none">Nutraukti TALVEY vartojimą, kol nepageidaujama reakcija nepagerės iki 1-ojo laipsnio ar pradinės būklės.

^a Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) kriterijų 4.03 versiją.

Ypatingos populiacijos

Vaių populiacija

TALVEY indikacijų vaikų populiacijos pacientams, sergantiems daugine mieloma, nėra.

Senyviems (>65 metų) pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koregavimo rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koregavimo rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių). Apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų yra mažai arba jų nėra.

Vartojimo metodas

TALVEY yra skirtas vartoti po oda.

Reikalingas TALVEY tūris turi būti suleistas į poodinio pilvo (pageidautina injekcijos vieta) audinį. TALVEY taip pat gali būti leidžiamas į kitų vietų (pvz., šlaunies) poodinį audinį. Jeigu reikia keletą injekcijų, TALVEY injekcijas reikia leisti tarp injekcijos vietų paliekant mažiausiai 2 cm.

TALVEY negalima leisti į tatuiruotes ar randus arba į tas vietas, kur oda yra paraudusi, su kraujosruvomis, skausminga, sukietėjusi ar pažeista.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

TALVEY vartojantiems pacientams gali pasireikšti CIS, įskaitant gyvybei pavojingas ar mirtinas reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniai CIS požymiai ir simptomai gali apimti, bet neapsiriboti karščiavimu, hipotenzija, šaltkrėčiu, hipoksija, galvos skausmu, tachikardija ir padidėjusiu transaminazių aktyvumu. Potencialiai gyvybei pavojingos CIS komplikacijos gali apimti širdies funkcijos sutrikimą, ūminio respiracinio distreso sindromą, neurologinį toksiškumą, inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumą ir diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIK).

Gydymą TALVEY reikia pradėti pagal dozės didinimo schemą ir, siekiant sumažinti CIS riziką, prieš gydymą turi būti vartojami vaistiniai preparatai (kortikosteroidai, antihistamininiai vaistiniai preparatai ir antipiretiniai vaistiniai preparatai) turi būti skiriami prieš kiekvieną TALVEY dozę dozės didinimo fazės metu. Po vartojimo pacientus reikia atitinkamai stebėti. Pacientams, kuriems po anksčiau vartotos dozės pasireiškė CIS, prieš kitos TALVEY dozės vartojimą reikia skirti prieš gydymą vartojamų vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių).

Tiriamieji, kuriems ankstesnio gydymo bet koku T ląsteles nukreipiančiu vaistiniu preparatu metu, pasireiškė 3-iojo ar aukštesnio laipsnio CIS, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Negalima atmesti, kad prieš tai skirtas gydymas chimerinio antigeno receptorių (CAR) T ląstelėmis ar kitais vaistiniais preparatais, aktyvuojančiais T ląsteles, metu pasireiškęs sunkus CIS gali daryti įtaką TALVEY saugumui. Reikia atidžiai įvertinti galimą gydymo naudą ir neurologinių reiškinių riziką ir šiems pacientams TALVEY skirti ypač atsargiai.

Pacientams reikia patarti kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireikštų CIS požymiai ar simptomai. Pastebėjus pirmuosius CIS požymius reikia nedelsiant apsvarstyti hospitalizacijos galimybę ir atsižvelgiant į būklės sunkumą turi būti pradėtas palaikomasis gydymas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidais. Esant CIS negalima skirti mieloidinių ląstelių augimo faktorių, ypač granulocitų

makrofagų kolonijas stimuliuojančių faktorių (GM-KSF). Gydymas TALVEY turi būti sustabdytas, kol praeis CIS (žr. 4.2 skyrių).

Neurologinis toksinis poveikis, įskaitant ICANS

Po gydymo TALVEY pasireiškė sunkus ar gyvybei pavojingas neurologinis toksinis poveikis, įskaitant su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurologinio toksiškumo sindromą (angl., *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS*) (žr. 4.8 skyrių).

Po gydymo TALVEY pasireiškė ICANS, įskaitant mirtinas reakcijas. ICANS gali pasireikšti kartu su CIS, praėjus CIS ar kai CIS nėra. Klinikiniai ICANS požymiai ir simptomai, gali apimti, bet neapsiriboti sumišimo būseną, sutrikusia sąmone, dezorientacija, mieguistumu, letargija ir bradifrenija.

Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia neurologinio toksinio poveikio požymiai ir simptomai, ir juos iškart gydyti. Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus neurologinio toksinio poveikio, įskaitant ICANS, požymiams ar simptomams, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Pastebėjus pirmuosius neurologinio toksinio poveikio, įskaitant ICANS, požymius, reikia nedelsiant įvertinti pacientų būklę ir skirti palaikomąjį gydymą pagal reiškinio sunkumą. Pacientus, kuriems pasireiškė 2-ojo ar aukštesnio laipsnio ICANS, reikia įspėti po kitos TALVEY dozės suvartojimo būti netoliese sveikatos priežiūros įstaigos bei 48 valandas stebėti, ar nepasireiškia ICANS požymiai ir simptomai.

Pasireiškus ICANS ir kitiems neurologinio toksinio poveikio reiškiniams, gydymą TALVEY reikia sustabdyti ar nutraukti, remiantis reiškinų sunkumu ir jų gydymo rekomendacijomis, kaip nurodyta 4-oje lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Duomenų apie talkvetamabo vartojimą pacientams, kuriems yra CNS pažeidimas dėl mielomos ar kitos kliniškai reikšmingos CNS patologijos, nėra, nes dėl potencialios ICANS rizikos jie nebuvo įtraukti į tyrimą.

Dėl galimo ICANS pasireiškimo pacientams TALVEY dozės didinimo fazės metu ir 48 valandas po TALVEY dozės didinimo fazės pabaigos bei pasireiškus bet kokiems naujiems neurologiniams simptomams reikia liepti nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, kol simptomai nepraeis (žr. 4.7 skyrių).

Neurologinio toksinio poveikio gydymas

Pasireiškus pirmajam neurologinio toksinio poveikio, įskaitant ICANS, požymiui, reikia apsvarstyti, ar nereikia neurologinio įvertinimo. Reikia atmesti kitas neurologinių simptomų priežastis. Gydymą TALVEY reikia sustabdyti, kol nepageidaujama reakcija išnyks (žr. 4 lentelę). Sunkaus ar gyvybei pavojingo neurologinio toksiškumo atveju reikalinga intensyvi priežiūra ir palaikomoji terapija.

Oralinis toksinis poveikis

Gydymo TALVEY metu labai dažnai pasireiškia oralinis toksinis poveikis, įskaitant disgeuziją, burnos sausmę, disfagiją ir stomatitą (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia oralinio toksinio poveikio požymių ir simptomų. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytojus, jei pasireikštų oralinio toksinio poveikio požymiai ar simptomai, ir jiems turėtų būti taikomas palaikomasis gydymas. Palaikomąjį gydymą gali sudaryti seilių išsiskyrimą skatinančios medžiagos, tirpalas burnai skalauti, kuriame yra steroidų, ar konsultacija su mitybos specialistu. Gydymą TALVEY reikia laikinai nutraukti arba apsvarstyti dozuoti rečiau (žr. 4.2 skyrių).

Laikui bėgant gali pastebimai sumažėti kūno svoris (žr. 4.8 skyrių). Gydymo metu reikia reguliariai stebėti svorio pokyčius. Kliniškai reikšmingą svorio sumažėjimą reikia įvertinti išsamiau. Gydymą TALVEY reikia laikinai nutraukti arba apsvarstyti dozuoti rečiau (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios infekcijos

Pacientams, gydytiems TALVEY, buvo stebėtos sunkios infekcijos, įskaitant gyvybei pavojingas ar mirtinas infekcijas (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą TALVEY ir gydymo metu pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia infekcijos požymiai ir simptomai, o jei pasireiškia, infekciją reikia tinkamai gydyti. Remiantis įstaigos vietinėmis gairėmis profilaktikai reikia skirti antimikrobinius vaistinius preparatus. TALVEY negalima skirti pacientams, kuriems yra aktyvi sunki infekcija. TALVEY vartojimas turi būti sustabdytas (žr. 4.2 skyrių). Jei pasireikštų infekcijos požymiai ar simptomai, pacientams reikia patarti kreiptis į gydytojus.

Hipogamaglobulinemija

Buvo gauta pranešimų apie TALVEY vartojusiems pacientams pasireiškusią hipogamaglobulinemiją (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo TALVEY metu reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją. Hipogamaglobulinemijai gydyti pacientams buvo skiriama į veną ar po oda vartojamų imunoglobulinų. Pacientus reikia gydyti pagal vietines įstaigos rekomendacijas, įskaitant specialias priemones infekcijai išvengti, profilaktiką antibiotikais ar antivirusiniais vaistiniais preparatais ir pakaitinių imunoglobulinų skyrimą.

Citopenijos

TALVEY gydytiems pacientams gydymo metu buvo stebėta 3 ar 4 laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir trombocitopenija. Dauguma citopenijų pasireiškė per pirmąsias 8–10 savaitių. Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu periodiškai turi būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas.

Palaikomasis gydymas turi būti skiriamas vadovaujantis vietinės įstaigos gairėmis.

Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems yra neutropenija, nepasireiškia infekcijos požymių. Gydymą TALVEY reikia sustabdyti, kaip nurodyta (žr. 4.2 skyrių).

Odos reakcijos

TALVEY gali sukelti odos reakcijų, įskaitant išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, eritemą, eriteminį išbėrimą bei nagų sutrikimus (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar nepasireiškia odos reakcijos, įskaitant išbėrimo progresavimą, kad būtų galima anksti imtis priemonių ir skirti gydymą kortikosteroidais. Esant 3-iojo ar aukštesnio laipsnio išbėrimams ar blogėjant 1-ojo ar 2-ojo laipsnio išbėrimams taip pat reikia skirti per burną vartojamų steroidų. Atsiradus kitų nei išbėrimai odos reakcijų, galima apsvarstyti dozės keitimą (žr. 6 lentelę).

Esant odos reakcijoms ir nagų sutrikimams gydymas TALVEY turi būti sustabdytas remiantis reakcijų sunkumu, toliau reikia vadovautis įstaigos gairėmis (žr. 4.2 skyrių).

Vakcinės

Vartojant TALVEY gali sumažėti imuninis atsakas į vakcinas. Skiepijimo gyvomis virusinėmis vakcinomis gydymo TALVEY metu ar po jo saugumas tirtas nebuvo. Nerekomenduojama skiepytis gyvomis virusinėmis vakcinomis likus mažiausiai 4 savaitėms iki gydymo pradžios, gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo.

Informacija apie nenumatytą poveikį nėštumo metu pateikiama 4.6 skyriuje.

Vaisingos moterys / kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą TALVEY vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo tyrimą. Gydymo TALVEY metu ir 3 mėnesius po paskutiniosios TALVEY dozės vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su TALVEY neatlikta.

Talkvetamabas sukelia citokinų išsiskyrimą (žr. 5.1 skyrių), kuris gali slopinti citochromo P450 (CYP) fermentų veikimą, galimai sukeldamas padidėjusią CYP substratų ekspoziciją. Didžiausia vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos rizika tikėtina nuo talkvetamabo dozės didinimo fazės pradžios iki 9 parų po pirmosios gydomosios dozės skyrimo ir po CIS (žr. 4.4 skyrių). Dėl toksinio poveikio ar koncentracijos reikia stebėti vaistinius preparatus, kurie yra CYP (pvz., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substratai, ir kur minimalūs koncentracijos pokyčiai gali nulemti sunkias nepageidaujamas reakcijas. Kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP (pvz., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substratai, dozės turi būti pakoreguotos pagal poreikį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą TALVEY vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutinės TALVEY dozės.

Nėštumas

Duomenų apie TALVEY vartojimą nėščiosioms ar duomenų iš tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti TALVEY riziką nėštumui, nėra. Žinoma, jog žmogaus IgG gali pereiti placentos barjerą po pirmojo nėštumo trimestro. Taigi talkvetamabas gali būti motinos perduotas besivystančiam vaisiui. TALVEY poveikis besivystančiam vaisiui nežinomas. TALVEY nerekomenduojama skirti nėščioms moterims ar vaisingoms moterims, kurios nevirtoja kontracepcijos.

Jeigu TALVEY skiriamas nėštumo metu, galima tikėtis sumažėjusio naujagimio imuninio atsako į vakcinas. Dėl to naujagimio skiepijimas gyvomis vakcinomis, tokiomis kaip BCG vakcina, turi būti atidėtas, kol naujagimiui sukaks 4 savaitės.

Žindymas

Nežinoma, ar talkvetamabas išsiskiria į moterų pieną. Kadangi nėra žinoma, ar TALVEY gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, gydymo TALVEY metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutiniosios dozės pacientėms žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie talkvetamabo poveikį vaisingumui nėra. Talkvetamabo poveikis patinų ir patelių vaisingumui tyrimuose su gyvūnais vertinamas nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TALVEY gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Kadangi gali pasireikšti *ICANS*, TALVEY gydomiems pacientams yra sąmonės sutrikimo rizika (žr. 4.4 skyrių). Pacientus reikia įspėti vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus TALVEY dozės didinimo fazės metu ir 48 valandas dozės didinimo fazei pasibaigus (žr. 4.2 skyrių) bei tuo atveju, jei pasireiškia bet kokių naujų neurologinių simptomų, kol jie išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (77 %), disgeuzija (72 %), hipogamaglobulinemija (67 %), nagų sutrikimas (56 %), raumenų ir kaulų skausmas (48 %), anemija (47 %), odos sutrikimas (43 %), nuovargis (43 %), svorio sumažėjimas (40 %), išbėrimas (39 %), burnos sausmė (36 %), neutropenija (35 %), karščiavimas (33 %), kserozė (32 %), trombocitopenija (30 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (29 %), limfopenija (27 %), disfagija (24 %), viduriavimas (25 %), niežėjimas (23 %), kosulys (23 %), skausmas (22 %), sumažėjęs apetitas (22 %) ir galvos skausmas (20 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, apie kurias buvo pranešta, apėmė CIS (13 %), karščiavimą (5 %), *ICANS* (3,8 %), sepsį (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), bakterinę infekciją (2,4 %), pneumoniją (2,4 %), virusinę infekciją (2,4 %), neutropeniją (2,1 %) ir skausmą (2,1 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo *ICANS* (1,1 %) ir svorio sumažėjimas (0,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

TALVEY saugumas buvo įvertintas tyrimo MonumenTAL-1 metu su 339 suaugusiais pacientais, sergančiais recidyvuojančia ar atsparia daugine mieloma, įskaitant pacientus, gydytus TALVEY pagal rekomenduojamą dozavimo schemą su arba be prieš tai taikytu T ląsteles nukreipiančiu gydymu. Gydymo trukmės mediana buvo 7,4 mėnesio (kitimo sritis: 0,0–32,9).

7 lentelėje pateikiama TALVEY gydytiems pacientams pasireiškusių praneštų nepageidaujamų reakcijų santrauka. TALVEY saugumo duomenys taip pat buvo vertinami visų gydytų tiriamųjų populiacijoje (N=501), kur nebuvo nustatyta papildomų nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu, yra išvardytos toliau pagal dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems TALVEY tyrime MonumenTAL-1 (N=339)

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	Bet kokio laipsnio (%)	3-iojo ar 4-ojo laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Bakterinė infekcija*	Labai dažnas	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Grybelinė infekcija*	Labai dažnas	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19*#	Labai dažnas	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija*	Labai dažnas	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis*#	Dažnas	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumonija*	Dažnas	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virusinė infekcija*	Dažnas	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Neutropenija*	Labai dažnas	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemija*	Labai dažnas	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocitopenija	Labai dažnas	101 (30 %)	71 (21 %)
Limfopenija	Labai dažnas	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopenija	Labai dažnas	62 (18 %)	38 (11 %)
Kraujavimas ¹	Dažnas	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febrilinė neutropenija	Dažnas	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)

Imuninės sistemos sutrikimai			
Citokinių išsiskyrimo sindromas	Labai dažnas	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hipogamaglobulinemija ²	Labai dažnas	227 (67 %)	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hipokalemija	Labai dažnas	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hipofosfatemija*	Labai dažnas	49 (15 %)	21 (6 %)
Hipomagnezemija	Labai dažnas	35 (11 %)	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksinis sindromas*	Labai dažnas	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopatija ³	Labai dažnas	36 (11 %)	0
Galvos skausmas*	Labai dažnas	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorinė disfunkcija ⁴	Labai dažnas	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Svaigulys*	Labai dažnas	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensorinė neuropatija ⁵	Labai dažnas	34 (10 %)	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kosulys*	Labai dažnas	78 (23 %)	0
Dusulys ^{6#}	Labai dažnas	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Burnos skausmas*	Labai dažnas	42 (12 %)	0
Virškinimo trakto sutrikimai			
Disgeuzija ⁷	Labai dažnas	245 (72 %)	0
Burnos sausmė [†]	Labai dažnas	122 (36 %)	0
Disfagija	Labai dažnas	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Viduriavimas	Labai dažnas	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitas ⁸	Labai dažnas	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Pykinimas	Labai dažnas	64 (19 %)	0
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	61 (18 %)	0
Pilvo skausmas*	Labai dažnas	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Vėmimas	Labai dažnas	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas*	Labai dažnas	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Odos sutrikimas*	Labai dažnas	145 (43 %)	0
Kserozė ⁹	Labai dažnas	109 (32 %)	0
Niežėjimas	Labai dažnas	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Nagų sutrikimas*	Labai dažnas	191 (56 %)	0
Nuplikimas	Dažnas	30 (9 %)	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Raumenų ir kaulų skausmas*	Labai dažnas	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis*	Labai dažnas	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Svorio mažėjimas	Labai dažnas	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Karščiavimas*	Labai dažnas	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Skausmas*	Labai dažnas	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Edema ¹⁰	Labai dažnas	59 (17 %)	0
Reakcija injekcijos vietoje ¹¹	Labai dažnas	45 (13 %)	0
Šaltkrėtis	Labai dažnas	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Tyrimai			
Sumažėjęs fibrinogeno kiekis	Labai dažnas	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Pailgėjęs APTT	Labai dažnas	49 (15 %)	0
Transaminazių aktyvumo padidėjimas ¹²	Labai dažnas	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Padidėjęs TNS	Labai dažnas	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Gamagliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Nepageidaujamos reakcijos buvo koduojamos pagal MedDRA 24.0 versiją.

‡ Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*) kriterijų 4.03 versiją, didžiausias toksinio poveikio laipsnis disgeuzijai yra 2, o burnos sausmei 3.

* Sugrupuotas terminas

Buvo mirtina (-os) išėjimas (-ys)

1 Kraujavimas apima: hemoraginį konjunktyvitą, kraujavimą iš nosies, hematomą, hematuriją, kraujavimą iš apatinio virškinimo trakto, kraujavimą aplink akis, petechijas, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, subdurinę hematomą ir kraujavimą iš makšties.

2 Hipogamaglobulinemija apima: hipogamaglobulinemiją ir (arba) tiriamuosius, kuriems po gydymo talkvetamabu laboratorijoje nustatytas IgG kiekis mažesnis kaip 500 mg/dl.

3 Encefalopatija apima: susijaudinimą, amneziją, afaziją, bradifreniją, sutrikimo būseną, delyrą, dezorientaciją, encefalopatiją, haliucinacijas, letargiją, atminties sutrikimą, neramumą, miego sutrikimą ir mieguistumą.

4 Motorinė disfunkcija apima: disgrafiją, disfoniją, eisenos sutrikimą, raumenų spazmus, raumenų silpnumą ir tremorą.

5 Sensorinė neuropatija apima: dizesteziją, hipesteziją, burnos hipesteziją, neuralgiją, periferinę sensorinę neuropatiją, išialgiją ir vestibulinį neuronitą.

6 Dispėja apima: ūminį kvėpavimo nepakankamumą, dusulį, dusulį fizinio krūvio metu, kvėpavimo nepakankamumą ir tachipneją.

7 Disgeuzija apima: ageuziją, disgeuziją, hipogeuziją ir skonio sutrikimą.

8 Stomatitas apima: cheilitą, glositą, glosodiniją, burnos išopėjimą, diskomfortą burnoje, burnos gleivinės eritemą, burnos skausmą, stomatitą, liežuvio patinimą, liežuvio diskomfortą, liežuvio eritemą, liežuvio edemą ir liežuvio išopėjimą.

9 Kserozė apima: akių sausmę, odos išsausėjimą ir kserozę.

10 Edema apima: skysčių susilaikymą, dantenų patinimą, hipervolemiją, sąnarių patinimą, lūpų patinimą, edemą, periferinę edemą, periorbitalinę edemą, periferinį patinimą ir patinimą.

11 Reakcijos injekcijos vietoje apima: diskomfortą injekcijos vietoje, injekcijos vietos paraudimą, kraujavimą injekcijos vietoje, uždegimą injekcijos vietoje, sudirgimą injekcijos vietoje, plokštelinį išbėrimą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, išbėrimą injekcijos vietoje ir reakciją injekcijos vietoje.

12 Transaminazių aktyvumo padidėjimas apima: alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą ir transaminazių aktyvumo padidėjimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas

Tyrimo MonumenTAL-1 metu (N=339) CIS pasireiškė 77 % pacientų. Daugiausiai reiškinių buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, o 3-iojo laipsnio reiškiniai išsivystė 1,5 % pacientų. Trisdešimt vienam procentui (31%) pacientų CIS reiškinys pasireiškė daugiau nei kartą. Dauguma reiškinių pasireiškė dozės didinimo fazės metu: po 0,01 mg/kg dozės (29 %), po 0,06 mg/kg dozės (44 %), po 0,3 mg/kg dozės (pacientams, kurie vaistinį preparatą vartojo kas dvi savaites [kartą per 2 savaites]; 33 %) arba po pradinės gydomosios dozės (0,4 mg/kg [30 %] arba 0,8 mg/kg [12 %]). Mažiau kaip 4 % CIS reiškinių pasireiškė 5-ąją savaitę ir vėliau; visi reiškiniai buvo 1-ojo laipsnio. Laiko iki CIS pasireiškimo mediana buvo 27 valandos po paskutiniosios dozės, 91 % reiškinių atsirado per 48 valandas nuo paskutiniosios dozės, o reiškinio trukmės mediana buvo 17 valandų. CIS gydyti buvo skiriamas tocilizumabas, kortikosteroidai ir tocilizumabas kartu su kortikosteroidais atitinkamai 39 %, 5 % ir 3,5 % CIS atvejų. Klinikiniai CIS požymiai ir simptomai gali apimti, bet neapsiriboti karščiavimu (76 %), hipotenzija (15 %), šaltkrėčiu (12%), hipoksija (7 %), galvos skausmu (4,7 %), tachikardija (5 %) ir padidėjusiu transaminazių aktyvumu (aspartataminotransferazės [1,5 %] ir alaninaminotransferazės [0,9 %]).

Neurologinis toksinis poveikis

Tyrimo MonumenTAL-1 (N=339) metu apie neurologinio toksinio poveikio reiškinius pranešta 29 % pacientų, vartojusių TALVEY. Neurologinio toksiškumo reiškiniai buvo 1-ojo laipsnio (17 %), 2-ojo laipsnio (11 %), 3-iojo laipsnio (2,3 %) arba 4-ojo laipsnio (0,3 %). Neurologinis toksinis poveikis, apie kurį buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas (9 %).

ICANS reiškiniai buvo registruojami tik II fazės MonumenTAL-1 tyrime. Iš 265 pacientų, dalyvavusių II fazėje, *ICANS* pasireiškė 9,8 % (n=26) pacientų. Dauguma reiškinių buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, o 3-iojo ir 4-ojo laipsnio reiškiniai pasireiškė 2,3 % pacientų. Dažniausias *ICANS* klinikinis pasireiškimas, apie kurį buvo pranešta, buvo sutrikimo būklė (3,8 %), dezorientacija (1,9 %), mieguistumas (1,9 %) ir sutrikusi sąmonė (1,9 %). Šešiasdešimt aštuoni procentai (68 %) atvejų pasireiškė kartu su CIS (CIS reiškinio metu ar per 7 dienas nuo CIS išnykimo). Trims procentams (3 %) pacientų pasireiškė daugiau kaip vienas *ICANS* reiškinys. Taip pat tyrimo MonumenTAL-1 metu buvo pranešta apie vieną mirtiną *ICANS* reiškinį. Daugumai pacientų *ICANS* pasireiškė dozės didinimo fazės metu, skyrus 0,01 mg/kg dozę, 0,06 mg/kg dozę arba pradinę gydomąją dozę (0,4 mg/kg ir 0,8 mg/kg) (po 3 % kiekviena). Laiko iki *ICANS* pradžios mediana buvo 28 valandos

nuo paskutiniosios dozės, 68 % reiškinių prasidėjo per 48 valandas nuo paskutiniosios dozės, 32 % reiškinių pasireiškė po 48 val., o *ICANS* trukmės mediana buvo 9 valandos.

Oralinis toksinis poveikis

Tyrimo MonumenTAL-1 (N=339) metu septyniasdešimt aštuoniems procentams (78 %) pacientų pasireiškė 1-ojo arba 2-ojo laipsnio reiškiniai, o 3-iojo laipsnio –2 % pacientų. Buvo pranešimų apie oralinio toksinio poveikio reiškinį, kurie apėmė disgeuziją, burnos sausmę, disfagiją ir stomatitą, pasireiškimą.

Sunkios infekcijos

Tyrimo MonumenTAL-1 (N=339) metu 3-iojo ar 4-ojo laipsnio infekcijos pasireiškė 19 % pacientų; mirtinos infekcijos pasireiškė 1,5 % pacientų, jas sukėlė COVID-19 pneumonija, grybelio sukeltas sepsis, infekcija ir septinis šokas. Dažniausiai buvo pranešama (≥ 2 %) apie 3-iojo ar 4-ojo laipsnio pneumoniją. Febrilinė neutropenija buvo stebėta 1 % pacientų, o 1,2 % pasireiškė sunki febrilinė neutropenija. Stebėjimo ir gydymo nurodymai pateikiami 4.4 skyriuje.

Hipogamaglobulinemija

Po gydymo pradžios nustatyta mažesnė kaip 500 mg/dl IgG vertė, rodanti hipogamaglobulinemiją, apie ją buvo pranešta 64 % pacientų, gydytų talkvetamabu, skiriant 0,4 mg/kg kassavaitinę dozę, 66 % pacientų, vartojusių 0,8 mg/kg dozę kas dvi savaites, ir 71 % pacientų, kuriems prieš tai buvo taikomas T ląsteles nukreipiantis gydymas (žr. 4.4 skyrių).

Odos reakcijos

Tyrimo MonumenTAL-1 (N=339) metu dauguma išbėrimo atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, 3-iojo laipsnio reiškiniai pasireiškė 3,5 % pacientų. Pasireiškimo laiko mediana nuo pirmosios gydomosios dozės iki išbėrimo buvo 22 dienos. Didžioji toksinio poveikio odai, bet ne išbėrimo, reiškinų dalis buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio, 0,3 % pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio niežėjimas. Nagų sutrikimai pasireiškė 56 % pacientų ir buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio. Gydymo nurodymai pateikiami 4.4 skyriuje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Didžiausia toleruojama talkvetamabo dozė nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu buvo skiriamos 1,2 mg/kg vieną kartą per 2 savaites dozės ir 1,6 mg/kg dozės vieną kartą per mėnesį.

Gydymas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia bet kokių nepageidaujamų poveikių požymių ar simptomų, ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Veikimo mechanizmas

Talkvetamabas yra imunoglobulino G4 prolino, alanino, alanino (IgG4 PAA) bispecifinis antikūnas, nukreiptas prieš GPRC5D ir T ląstelių membranoje esančius CD3 receptorius.

Talkvetamabas, pritraukdamas T ląsteles, kuriose yra CD3 raiška, prie ląstelių, kuriose yra GPRC5D raiška, skatina stipresnį su T ląstelėmis susijusį citotoksinį poveikį. Tai lemia T ląstelių aktyvavimą ir, veikiant iš citotoksinių T ląstelių sekretuotų pūslelių, kuriose jie yra saugomi, išsiskyrusiems perforinui ir įvairioms serino proteazėms (granzimams), sukeliama ląstelių, kuriose yra GPRC5D raiška, lizė. Kadangi GPRC5D raiška yra plazmos ląstelėse, o B ląstelių ir B ląstelių pirmtakų membranoje jo raiška yra minimali arba jos išvis nėra, talkvetamabas daugiausiai paveikia daugybinės mielomos ląsteles.

Farmakodinaminis poveikis

Per pirmąjį gydymo talkvetamabu mėnesį buvo stebimas T ląstelių aktyvavimas ir persiskirstymas bei citokinių sužadinimas kraujo serume.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Keliuose centruose atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (*MonumenTAL-1*) metu buvo tirtas monoterapijos TALVEY veiksmingumas recidyvuojančia arba atsparia daugybine mieloma sergantiems pacientams. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau jau buvo gydyti bent trimis gydymo būdais, įskaitant gydymą proteasomos inhibitoriumi, imunomodulatoriumi ir monokloniniu antikūnu prieš CD38. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems per 3 mėnesius iki tyrimo buvo taikytas T ląsteles nukreipiantis gydymas, buvo pasireiškęs 3 ar didesnio laipsnio citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS), susijęs su bet koku T ląsteles nukreipiančiu gydymu, alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija per praėjusius 6 mėnesius, autologinių kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija per 3 mėnesius, insultas arba priepuolis per praėjusius 6 mėnesius, CNS pažeida arba klinikiniai daugybinės mielomos sukeltos meninginių audinių pažeidimo požymiai, plazminių ląstelių leukemija, aktyvi arba dokumentais patvirtinta autoimuninė liga, išskyrus baltmę (*vitiligo*), išgydytas atopinis dermatitas vaikystėje, osteosklerotinė mieloma (*POEMS* sindromas), pirminė lengvosios grandinės amiloidozė ir buvusi Greivso (*Graves*) liga, kuri, atsižvelgiant į klinikinius simptomus ir laboratorinių tyrimų duomenis, buvo eutirozės būklėje.

Po dviejų dozės didinimo fazės dozių (0,01 ir 0,06 mg/kg), suleistų per pirmąjį gydymo savaitę, pacientams po oda buvo kas savaitę suleidžiama 0,4 mg/kg TALVEY dozė arba po trijų dozės didinimo fazės dozių (0,01, 0,06 ir 0,3 mg/kg) – 0,8 mg/kg TALVEY dozė suleidžiama po oda kas 2 savaites tol, kol liga ėmė progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksiškumas. Dozės didinimo fazės metu po kiekvienos TALVEY dozės suleidimo pacientai stebėjimui mažiausiai 48 valandoms buvo hospitalizuojami.

Pirmiau T ląsteles nukreipiančio gydymo negavusių 143 pacientų, kuriems kas savaitę buvo suleidžiama 0,4 mg/kg TALVEY dozė, amžiaus mediana buvo 67 metai (kitimo sritis – nuo 46 iki 86 metų), 55 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 90 % – baltųjų rasės ir 8 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pacientams pirmiau skirtų gydymo būdų mediana – 5 (kitimo sritis – nuo 2 iki 13) ir 78 % pacientų buvo po anksčiau atliktos autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (angl. *autologous stem cell transplantation, ASCT*). Devyniasdešimt keturiems procentams (94 %) pacientų pasireiškė atsparumas paskutiniam taikytam gydymui, o 74 % pasireiškė atsparumas PI, imunomodulatoriui ir antikūnui prieš CD38. Trisdešimt vienas procentas (31 %) iš 132 pacientų, kurių pradiniai citogenetiniai duomenys buvo žinomi, turėjo didelės rizikos citogenetinių veiksmų (aptikta t(4:14), t(14:16) ir (arba) del(17p)). Dvidešimt trims procentams (23 %) pacientų buvo diagnozuotos ekstramedulinės plazmacitomos.

Anksčiau T ląsteles nukreipiančio gydymo negavusių 145 pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo suleidžiama 0,8 mg/kg TALVEY dozė, amžiaus mediana buvo 67 metai (kitimo sritis – nuo 38 iki 84 metų), 57 % buvo vyriškos lyties, 86 % – baltųjų rasės ir 6 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pacientams pirmiau skirtų gydymo būdų mediana – 5 (kitimo sritis – nuo 2 iki 17) ir 79 % pacientų

buvo po anksčiau atliktos autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (ASCT). Devyniasdešimt keturiems procentams (94 %) pacientų pasireiškė atsparumas paskutiniam taikytam gydymui, o 69 % tiriamųjų pasireiškė atsparumas proteasomos inhibitoriui, imunomoduliatoriui ir antikūnui prieš CD38. Dvidešimt devyni procentai (29 %) iš 128 pacientų, kurių pradiniai citogenetiniai duomenys buvo žinomi, turėjo didelės rizikos citogenetinių veiksnių (aptikta t(4:14), t(14:16) ir (arba) del(17p)). Dvidešimt šešiams procentams (26 %) pacientų buvo diagnozuotos ekstramedulinės plazmacitomos.

Veiksmingumo duomenys buvo pagrįsti bendruoju atsako dažniu, kurį nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK), remdamasis Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) pateiktais kriterijais. Pacientų, kuriems kas savaitę buvo suleidžiama 0,4 mg/kg TALVEY dozė, stebėjimo trukmės mediana – 18,8 mėnesio. Nustatyta, kad 51,5 % tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, jis išsilaikė ne trumpiau kaip 9 mėnesius.

8 lentelė. Tyrimo MMY1001 (MonumenTAL-1) veiksmingumo rezultatai 0,4 mg/kg TALVEY kas savaitę vartojusiems pacientams

	0,4 mg/kg kas savaitę^a (N = 143)
Bendras atsako dažnis (BAD = gVA + VA + LGDA + DA)	106 (74,1 %)
95 % PI (%)	(66,1, 81,1)
Geresnis visiškasis atsakas (gVA)	23,8 %
Visiškas atsakas (VA)	9,8 %
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	25,9 %
Dalinis atsakas (DA)	14,7 %
Atsako trukmė (AT)	
Tiriamųjų, kurie reagavo į gydymą, skaičius	106
AT mediana (95 % PI) (mėnesiai)	9,5 (6,7, 13,3)
Laikotarpis iki pirmųjų atsako apraiškų	
Tiriamųjų, kurie reagavo į gydymą, skaičius	106
Mediana (kitimo sritis) (mėnesiai)	1,2 (0,2, 10,9)
MLL nebuvimo rodiklis^a	
MLL nebuvimo rodiklis visų gydytų pacientų grupėje, n (%)	44 (30,8 %)
95 % PI (%)	(23,3, 39,0)
MLL nebuvimo rodiklis ^b pacientų, kuriems pasireiškė VA arba gVA, grupėje	
Pacientų, kuriems pasireiškė VA ar geresnis atsakas, skaičius	N = 48
MLL nebuvimo rodiklis, n (%)	26 (54,2 %)
95 % PI (%)	(39,2, 68,6)

PI = pasikliautinis intervalas. MLL = minimali liekamoji liga.

^a MLL nebuvimo rodiklis apibrėžiamas dalimi dalyvių, kuriems buvo pasiekta MLL nebuvimo būseną (10^{-5}) kuriuo nors laiku po pradinės dozės suleidimo iki ligos progresavimo (LP) arba vėlesnio gydymo nuo mielomos.

^b Atsižvelgiama tik į MLL įvertinimus (10^{-5} testavimo riba) per 3 mėnesius nuo VA / gVA pasireiškimo iki mirties / ligos progresavimo / vėlesnio gydymo (išskirtiniais atvejais).

Pacientų, kuriems kas dvi savaites buvo suleidžiama 0,8 mg/kg TALVEY dozė, stebėjimo trukmės mediana – 12,7 mėnesio. Nustatyta, kad 76,3 % tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, jis išsilaikė ne trumpiau kaip 9 mėnesius.

9 lentelė. Tyrimo MMY1001 (MonumenTAL-1) veiksmingumo rezultatai 0,8 mg/kg TALVEY kas dvi savaites (vieną kartą per 2 savaites) vartojusiems pacientams

	0,8 mg/kg kas dvi savaites (kartą per 2 savaites)^a (N = 145)
Bendras atsako dažnis (BAD = gVA + VA + LGDA + DA)	104 (71,7 %)
95 % PI (%)	(63,7, 78,9)
Geresnis visiškasis atsakas (gVA)	29,7 %
Visiškas atsakas (VA)	9,0 %
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	22,1 %

Dalinis atsakas (DA)	11,0 %
Atsako trukmė (AT)	
Tiriamųjų, kuriems buvo atsakas, skaičius	104
AT mediana (95 % PI) (mėnesiai)	NN (13,0, NN)
Laikotarpis iki pirmųjų atsako apraiškų	
Tiriamųjų, kuriems buvo atsakas, skaičius	104
Mediana (kitimo sritis) (mėnesiai)	1,3 (0,2, 9,2)
MLL nebuvimo rodiklis ^a	
MLL nebuvimo rodiklis visų gydytų pacientų grupėje, n (%)	43 (29,7 %)
95 % PI (%)	(22,4, 37,8)
MLL nebuvimo rodiklis ^b pacientų, kuriems pasireiškė VA arba gVA, grupėje	
Pacientų, kuriems pasireiškė VA ar geresnis atsakas, skaičius	N = 56
MLL nebuvimo rodiklis, n (%)	24 (42,9 %)
95 % PI (%)	(29,7, 56,8)

PI = pasikliautinis intervalas. MLL = minimali liekamoji liga. NN = neįmanoma nustatyti.

^a MLL nebuvimo rodiklis apibrėžiamas dalimi dalyvių, kuriems buvo pasiekta MLL nebuvimo būseną (10^{-5}) kuriuo nors laiku po pradinės dozės suleidimo iki progresuojančios ligos (PL) arba vėlesnio gydymo nuo mielomos.

^b Atsižvelgiama tik į MLL įvertinimus (10^{-5} testavimo riba) per 3 mėnesius nuo VA/gVA pasireiškimo iki mirties / ligos progresavimo / vėlesnio gydymo (išskirtiniais atvejais).

BAD duomenys visuose prieš tyrimą apibrėžtuose pogrupiuose sutapo, įskaitant pirmiau skirtų gydymo eilių skaičių, atsparumą ankstesniam gydymui ir citogenetinę riziką pradiniam etape.

Imunogeniškumas

Remiantis MonumenTAL-1 tyrimo duomenimis, 328 pacientų, kuriems buvo skirta talkvetamabo monoterapija po oda suleidžiant 0,4 mg/kg dozę kas savaitę arba 0,8 mg/kg dozę kas dvi savaites, kai prieš tai buvo arba nebuvo taikytas T ląsteles nukreipiantis gydymas, mėginiai buvo ištirti dėl antikūnų prieš talkvetamabą. 106 iš 328 pacientų (32,3 %) atsirado antikūnų prieš talkvetamabą. Ribotas tiriamųjų, kuriems susidarė antikūnai prieš talkvetamabą (APV), skaičius ir informacijos apie neutralizuojančius antikūnus prieš vaistinį preparatą trūkumas neleidžia patikimai įvertinti neutralizuojančių antikūnų prieš vaistinį preparatą įtakos klinikiškiems rodikliams.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TALVEY tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginės mielomos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

0,4 mg/kg kassavaitinė dozė

Po oda kas savaitę suleisto talkvetamabo farmakokinetika buvo maždaug proporcinga dozei nuo 0,005 iki 0,8 mg/kg dozių ribose (0,0125–2 kartus didesnė dozė už rekomenduojamą 0,4 mg/kg dozę per savaitę). Vidutiniai talkvetamabo C_{max} ir AUC_{tau} kaupimosi koeficientai per laikotarpį nuo pirmosios iki septintosios kassavaitinės 0,4 mg/kg talkvetamabo dozės suleidimo buvo atitinkamai 3,9 ir 4,5 karto.

Talkvetamabo farmakokinetikos rodmenys po pirmosios ir septintosios rekomenduojamos kassavaitinės 0,4 mg/kg dozės suleidimo nurodyti 10 lentelėje.

10 lentelė. Talkvetamabo farmakokinetikos rodmenys po pirmosios ir septintosios rekomenduojamos kas savaitę vartojamos dozės (0,4 mg/kg) pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia dauginė mieloma, tyrime MonumenTAL-1

Farmakokinetikos rodmenys	Pirmoji 0,4 mg/kg dozė	Septintoji 0,4 mg/kg dozė
T_{max} (dienos)	2,93 (0,98 – 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 – 5,97) (n = 13)
C_{max} (ng/ml)	1 568 ± 1 185 (n = 21)	3 799 ± 2 411 (n = 13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2 548 ± 1 308 (n = 13)
AUC_{tau} (ng·val./ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = laikotarpis, per kurį pasiekama C_{max} . C_{max} = didžiausia išmatuota talkvetamabo koncentracija kraujo serume. C_{trough} = prieš kitos dozės suleidimą išmatuota talkvetamabo koncentracija kraujo serume. AUC_{tau} = plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive per kas savaitinį dozavimo intervalą. Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis, išskyrus T_{max} , kurio nurodyta mediana (mažiausias – didžiausias rodmuo).

0,8 mg/kg kas dvi savaites skiriama dozė

Po oda kas dvi savaites suleisto talkvetamabo farmakokinetika buvo maždaug proporcinga dozei nuo 0,8 mg/kg iki 1,2 mg/kg dozių ribose (1,0–1,5 karto didesnė dozė už rekomenduojamą 0,8 mg/kg dozę kas dvi savaitės). Vidutiniai talkvetamabo C_{max} ir AUC_{tau} kaupimosi koeficientai per laikotarpį nuo pirmosios iki penktosios 0,8 mg/kg talkvetamabo dozės suleidimo kas dvi savaites buvo atitinkamai 2,3 ir 2,2 karto.

Talkvetamabo farmakokinetikos rodmenys po pirmosios ir penktosios rekomenduojamos 0,8 mg/kg palaikomosios dozės suleidimo kas dvi savaites nurodyti 11 lentelėje.

11 lentelė. Talkvetamabo farmakokinetikos rodmenys po pirmosios ir penktosios rekomenduojamos kas dvi savaites (kartą per 2 savaites) vartojamos dozės (0,8 mg/kg) pacientams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia dauginė mieloma, tyrime MonumenTAL-1

Farmakokinetikos rodmenys	Pirmoji 0,8 mg/kg dozė	Penktoji 0,8 mg/kg dozė
T_{max} (dienos)	2,83 (1,68 – 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 – 7,82) (n = 19)
C_{max} (ng/ml)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
AUC_{tau} (ng·val./ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = laikotarpis, per kurį pasiekama C_{max} . C_{max} = didžiausia išmatuota talkvetamabo koncentracija kraujo serume. C_{trough} = prieš kitos dozės suleidimą išmatuota talkvetamabo koncentracija kraujo serume. AUC_{tau} = plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive per dozavimo kartą per 2 savaites intervalą. Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis, išskyrus T_{max} , kurio nurodyta mediana (mažiausias – didžiausias rodmuo).

Absorbcija

Remiantis populiacijos farmakokinetiniu modeliu, po oda suleisto talkvetamabo biologinis prieinamumas – 62 %, palyginti su į veną suleista doze.

Vartojant pagal 0,4 mg/kg dozės suleidimo kas savaitę schemą, talkvetamabo T_{max} mediana (kitimo sritis) po 1-osios ir 7-osios gydomųjų dozių buvo atitinkamai 3 (1–8) ir 2 (1–6) paros.

Vartojant pagal 0,8 mg/kg dozės suleidimo kas dvi savaites schemą, talkvetamabo T_{max} mediana (kitimo sritis) po 1-osios ir 5-osios gydomųjų dozių buvo atitinkamai 3 (2–14) ir 3 (1–8) paros.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetiniu modeliu, tipinis centrinio pasiskirstymo tūris buvo 4,3 l (22 % CV [angl. *coefficient of variation* – kintamumo koeficientas]), o periferinio pasiskirstymo tūris – 5,8 l (83 % CV).

Eliminacija

Talkvetamabas pasižymėjo tiesiniu nuo laiko nepriklausomu ir nuo laiko priklausomu klirensu. Remiantis populiacijos farmakokinetiniu modeliu ir dalyvių, kuriems buvo suleistos dozės po oda (N = 392), duomenų aposteriorine (angl. *post hoc*) analize, bendrojo klirenso mediana – 1,64 l per parą skiriant pradinį gydymą ir 0,80 l per parą pusiausvyros apykaitos sąlygomis. Skiriant pradinį gydymą, 48,8 % bendrojo klirenso buvo būdinga priklausomybė nuo laiko, o vėliau eksponentiškai mažėjo ir apie 16-ąją savaitę buvo mažesnis kaip 5 %. Koncentracijos laiko atžvilgiu duomenys 16-ąją savaitę pasieks 90 % pusiausvyros apykaitos koncentracijos ir gydant pagal 0,4 mg/kg dozės suleidimo kas savaitę, ir pagal 0,8 mg/kg dozės suleidimo kas dvi savaites schemas. Vidutinis galutinės fazės pusinės eliminacijos laikas gydymo pradžioje buvo 7,56 paros, o esant pusiausvyros apykaitos koncentracijai – 12,2 paros.

Ypatingos populiacijos

Farmakokinetikos analizę sudarė 86 % baltųjų rasės (n = 424), 9 % juodaodžių (n = 43), 2,2 % azijiečių (n = 11) ir 2,8 % kitų rasių žmonių (n = 14) duomenys. Remiantis FK populiacijoje analize, rasė ar etninė kilmė, lytis ir kūno masė (kitimo sritis – nuo 40 iki 143 kg) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos talkvetamabo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

TALVEY farmakokinetika 17 metų ir jaunesnių vaikų populiacijos pacientų organizme netirta.

Senyviems pacientams

Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenys rodo, kad amžius (nuo 33 iki 86 metų) neturėjo įtakos talkvetamabo farmakokinetikai. Duomenų apie 85 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 12 lentelę).

12 lentelė. Senyvų tiriamųjų dalis talkvetamabo farmakokinetikos (FK) tyrimuose

	65–74 metai (vyresnių tiriamųjų skaičius / visų tiriamųjų skaičius)	75–84 metai (vyresnių tiriamųjų skaičius / visų tiriamųjų skaičius)	85+ metai (vyresnių tiriamųjų skaičius / visų tiriamųjų skaičius)
FK tyrimai	181/492	73/492	1/492

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių talkvetamabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenys rodo, kad lengvas (60 ml/min./ ≤ absoliutus glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 90 ml/min./) ar vidutinio sunkumo (30 ml/min./ ≤ absoliutus GFG < 60 ml/min./) inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos talkvetamabo farmakokinetikai neturėjo. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių talkvetamabo tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Populiacijos farmakokinetinių analizių naudojant NVI klasifikaciją duomenys rodo, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (kai bendrojo bilirubino koncentracija nuo daugiau kaip 1 iki 1,5 karto viršija viršutinę normos ribą (VNR) ir yra bet koks aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas arba bendrojo bilirubino koncentracija yra mažesnė arba lygi VNR, ir AST didesnis už VNR) neturėjo reikšmingos įtakos talkvetamabo farmakokinetikai. Duomenų apie tyrimo dalyvius, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (n=2), yra mažai, o duomenų apie tyrimo dalyvius, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus bendrojo toksiškumo tyrimus su *cynomolgus* beždžionėmis, vaistinio preparato molekulė buvo gerai toleruojama, tačiau šių tyrimų, atliktų su normaliomis sveikomis beždžionėmis, duomenys yra ribotai pritaikomi daugine mieloma sergantiems pacientams.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Talkvetamabo kancerogeninio ar genotoksinio poveikio tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Toksiškumas reprodukcijai ir vaisingumas

Talkvetamabo poveikio reprodukcijai ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su gyvūnais neatlikta. Talkvetamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

EDTA dinatrio druska dihidratas
Ledinė acto rūgštis
Polisorbatas 20
Natrio acetatas trihidratas
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Paruoštas švirkštas

Įrodyta, kad cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 24 valandų esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, ir toliau iki 24 valandų esant 15 °C – 30 °C temperatūrai.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsakingas vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 24 valandos 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent paruošimas vyko kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jei šaldytuve laikomas ilgiau kaip 24 valandas arba ilgiau kaip 24 valandas laikomas aplinkos temperatūroje, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Paruoštą švirkštą reikia saugoti nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

TALVEY 2 mg/ml injekcinis tirpalas

1,5 ml injekcinio tirpalo I tipo stiklo flakone su elastomero uždoriu ir aliuminio sandarikliu su nuplėšiamu žaliu dangteliu yra 3 mg talkvetamabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

TALVEY 40 mg/ml injekcinis tirpalas

1 ml injekcinio tirpalo I tipo stiklo flakone su elastomero uždoriu ir aliuminio sandarikliu su nuplėšiamu violetiniu dangteliu yra 40 mg talkvetamabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

TALVEY flakonuose tiekiamas paruošto vartoti injekcinio tirpalo pavidalu, kurio prieš vartojimą skiesti nereikia.

Siekiant gauti gydomąją dozę, negali būti naudojami skirtingų koncentracijų TALVEY flakonai.

Ruošiant ir skiriant TALVEY reikia naudoti aseptinę techniką.

TALVEY paruošimas

- Žr. į toliau pateiktas TALVEY ruošimo lenteles
 - 13 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,01 mg/kg ir naudojant 2 mg/ml TALVEY flakoną.

13 lentelė. 0,01 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant TALVEY 2 mg/ml flakoną

	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,5 ml)
0,01 mg/kg dozė	35–39	0,38	0,19	1
	40–45	0,42	0,21	1
	46–55	0,5	0,25	1
	56–65	0,6	0,3	1
	66–75	0,7	0,35	1
	76–85	0,8	0,4	1
	86–95	0,9	0,45	1
	96–105	1,0	0,5	1
	106–115	1,1	0,55	1
	116–125	1,2	0,6	1
	126–135	1,3	0,65	1
	136–145	1,4	0,7	1
	146–155	1,5	0,75	1
156–160	1,6	0,8	1	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- 14 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,06 mg/kg ir naudojant 2 mg/ml TALVEY flakoną.

14 lentelė. 0,06 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant TALVEY 2 mg/ml flakoną

0,06 mg/kg dozė	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,5 ml)
	35–39	2,2	1,1	1
	40–45	2,6	1,3	1
	46–55	3	1,5	1
	56–65	3,6	1,8	2
	66–75	4,2	2,1	2
	76–85	4,8	2,4	2
	86–95	5,4	2,7	2
	96–105	6	3	2
	106–115	6,6	3,3	3
	116–125	7,2	3,6	3
	126–135	7,8	3,9	3
	136–145	8,4	4,2	3
146–155	9	4,5	3	
156–160	9,6	4,8	4	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- 15 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,4 mg/kg ir naudojant 40 mg/ml TALVEY flakoną.

15 lentelė. 0,4 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant TALVEY 40 mg/ml flakoną

0,4 mg/kg dozė	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,0 ml)
	35–39	14,8	0,37	1
	40–45	16	0,4	1
	46–55	20	0,5	1
	56–65	24	0,6	1
	66–75	28	0,7	1
	76–85	32	0,8	1
	86–95	36	0,9	1
	96–105	40	1	1
	106–115	44	1,1	2
	116–125	48	1,2	2
	126–135	52	1,3	2
	136–145	56	1,4	2
146–155	60	1,5	2	
156–160	64	1,6	2	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- 16 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,8 mg/kg ir naudojant 40 mg/ml TALVEY flakoną.

16 lentelė. 0,8 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant TALVEY 40 mg/ml flakoną

0,8 mg/kg dozė	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,0 ml)
	35–39	29,6	0,74	1
	40–45	34	0,85	1
	46–55	40	1	1
	56–65	48	1,2	2
	66–75	56	1,4	2
	76–85	64	1,6	2
	86–95	72	1,8	2
	96–105	80	2	2

106–115	88	2,2	3
116–125	96	2,4	3
126–135	104	2,6	3
136–145	112	2,8	3
146–155	120	3	3
156–160	128	3,2	4

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- Pažiūrėkite, ar TALVEY injekcinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas. Negalima vartoti, jei pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame yra dalelių.
- Iš šaldytuvo (2 °C – 8 °C) išimkite reikiamo stiprumo TALVEY flakoną ir mažiausiai 15 minučių palaikykite, kad sušiltų iki kambario temperatūros (15 °C – 30 °C). TALVEY šildyti jokiais kitais būdais negalima.
- Kai sušyla, flakoną švelniai pasukti maždaug 10 sekundžių, kad susimaišytų. Negalima kratyti.
- Iš flakono(-ų) į atitinkamo dydžio švirkštą naudojant ištraukimo adatą reikia ištraukti reikiamą TALVEY injekcijos tūrį.
 - Kiekvienos injekcijos tūris neturi viršyti 2,0 ml. Didesnes kaip 2,0 ml dozes reikia tolygiai padalyti į kelis švirkštus.
- TALVEY yra suderinamas su nerūdijančiojo plieno injekcinėmis adatomis ir švirkštuose naudojamu polipropilenu ar polikarbonatu.
- Injekcijai suleisti reikia pakeisti ištraukimo adatą tinkamo dydžio injekcine adata.
- Jei paruoštas švirkštas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą reikia leisti tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.
- Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. rugpjūčio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Airija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, į kurios rinką tiekiamas TALVEY, visi pacientai / globėjai, kurie tikimasi vartoti talkvetamabą, gautų paciento kortelę, kurioje pateikiama informacija apie CIS ir paaiškinama susijusi rizika bei pateikiama informacija apie neurologinį toksinį poveikį, įskaitant *ICANS*. Į paciento kortelę taip pat įtrauktas įspėjimas pacientą gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja talkvetamabą.

Paciento kortelėje taip pat bus pateikiama ši pagrindinė informacija:

- Pagrindinių CIS ir neurologinio toksinio poveikio, įskaitant *ICANS*, požymių ir simptomų aprašymas.
- Informacija, kada pasireiškus CIS ar neurologinio toksinio poveikio, įskaitant *ICANS*, požymiams ir simptomams reikia nedelsiant kreiptis į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją arba skubios medicininės pagalbos.
- Priminimas, kad pacientai turi būti netoli sveikatos priežiūros įstaigos 48 valandas po visų talkvetamabo dozių vartojimo pagal dozės didinimo schemą.
- Gydyimą skiriančio gydytojo kontaktinė informacija.

SPS mokomoji programa

Prieš tiekiant talkvetamabą į rinką kiekvienoje šalyje narėje registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos šalies narės, į kurios rinką bus tiekiamas talkvetamabas, visi SPS, galintys išrašyti ar skirti talkvetamabą, būtų aprūpinti mokomąja medžiaga:

- kad būtų užtikrinta, jog yra žinoma apie neurologinį toksinį poveikį, įskaitant *ICANS*, ir pateiktos rekomendacijos, padedančios sumažinti riziką, įskaitant informaciją apie dažnį, sunkumą ir pasireiškimo laiką, stebėtą pacientams, gydytiems talkvetamabu;
- siekiant padėti nustatyti neurologinį toksinį poveikį, įskaitant *ICANS*;
- siekiant palengvinti neurologinio toksinio poveikio, įskaitant *ICANS*, valdymą;
- siekiant supaprastinti neurologinio toksinio poveikio, įskaitant *ICANS*, stebėjimą;
- siekiant užtikrinti, kad tinkamai pranešama apie nepageidaujamas reakcijas.

E. SPECIFINIS IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti talkvetamabo monoterapijos, skirtos suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir atsparia daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai tris gydymo kursus, įskaitant gydymą imunomodulatoriumi, proteasomos inhibitoriumi ir antikūnu prieš CD38, ir kuriems pasireiškė ligos progresavimas paskutiniojo gydymo metu ar pabaigus gydymą, veiksmingumą ir saugumą, registruotojas pateiks III fazės atsitiktinių imčių tyrimo 64407564MMY3002, kuriame tyrimo dalyviams, sergantiems recidyvuojančia ar atsparia daugine mieloma, gydymas po oda vartojamu talkvetamabu kartu su po oda vartojamu daratumumabu ir pomalidomidu (Tal-DP) arba gydymas po oda vartojamu talkvetamabu kartu su po oda vartojamu daratumumabu (Tal-D) yra lyginamas su gydymu po oda vartojamu daratumumabu, pomalidomidu ir deksametazonu (DPd).	2027 m. balandis
Siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį saugumą daugine mieloma sergantiems tiriamiesiems, kurie prieš tai gavo ≥ 3 eilės gydymą, įskaitant gydymą imunomodulatoriumi, PI ir antikūnu prieš CD38, ir kuriems liga progresavo paskutinio gydymo metu ar pabaigus paskutinįjį gydymą, registruotojas pateiks atnaujintą I/II fazės, pirmojo su žmonėmis vykdyto atvirojo dozės didinimo talkvetamabo, humanizuoto GPRC5D ir CD3 bispecifinio antikūno, tyrimo 64407564MMY1001, atlikto su recidyvuojančia ar atsparia daugine mieloma sergančiais tiriamiesiems, saugumo ataskaitą.	2025 m. balandis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (2 mg/ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TALVEY 2 mg/ml injekcinis tirpalas
talquetamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 1,5 ml flakone yra 3 mg talkvetamabo (2 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: EDTA dinatrio druska dihidratas, ledinė acto rūgštis, polisorbato 20, natrio acetatas trihidratas, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
3 mg/1,5 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1748/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS (2 mg/ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TALVEY 2 mg/ml injekcija
talquetamabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 mg/1,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (40 mg/ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TALVEY 40 mg/ml injekcinis tirpalas
talquetamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 1 ml flakone yra 40 mg talkvetamabo (40 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: EDTA dinatrio druska dihidratas, ledinė acto rūgštis, polisorbato 20, natrio acetatas trihidratas, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
40 mg/ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1748/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS (40 mg/ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

TALVEY 40 mg/ml injekcija

talquetamabum

talquetamabum

s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Talvey 2 mg/ml injekcinis tirpalas
Talvey 40 mg/ml injekcinis tirpalas
talkvetamabas (*talquetamabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Talvey ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Talvey
3. Kaip vartoti Talvey
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Talvey
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Talvey ir kam jis vartojamas

Talvey yra vaistas vėžiui gydyti, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos talkvetamabo. Talkvetamabas yra antikūnas, tam tikras baltymas, kuris Jūsų organizme atpažįsta ir prisijungia prie specifinių taikinių. Jis buvo sukurtas prisijungti prie baltymo GPRC5D (G baltymo sujungto C klasės 5 grupės D nario receptoriaus), kuris randamas ant dauginės mielomos vėžinių ląstelių, ir prie CD3, baltymo, randamo ant T ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių rūšies). T ląstelės yra natūralios organizmo apsaugos dalis ir padeda organizmui apsisaugoti nuo infekcijos. Jos taip pat gali sunaikinti vėžines ląsteles. Kai šis vaistas prisijungia prie šių ląstelių, vėžio ląstelės ir T ląstelės susijungia. Tai skatina T ląsteles sunaikinti vėžines dauginės mielomos ląsteles.

Talvey skirtas gydyti suaugusiesiems, sergantiems daugine mieloma, kaulų čiulpų vėžiu. Šis vaistas skiriamas pacientams, kuriems jau buvo taikyti bent trys kiti gydymo būdai, kurie neveikė arba jie nustojo veikti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Talvey

Talvey vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija talkvetamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei anksčiau paminėta informacija Jums tinka, Talvey nevartokite. Jei abejojate, prieš vartojant Talvey pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums leidžiant Talvey.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai

Pradėjus vartoti Talvey gali pasireikšti sunkių šalutinio poveikio reiškiniai, kuriems atsiradus nedelsiant turite pranešti gydytojui ar slaugytojui, nes gali prireikti neatidėliotinos medicininės pagalbos.

Nedelsiant pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris iš toliau išvardytų reiškiniai:

- Būklės žinomos kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) požymiai. CIS yra sunki imuninė reakcija, kurios simptomai yra karščiavimas, žemas kraujospūdis, šaltkrėtis, sunkumas kvėpuoti, nuovargis, galvos skausmas, greitas širdies plakimas ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.
- Poveikis Jūsų nervų sistemai. Simptomai apima sumišimo jausmą, sutrikusią orientaciją, mieguistumą, sumažėjusį budrumą, lėtą mąstymą arba mąstymo sutrikimą, pakitusį mąstymą ar sumažėjusį sąmoningumą, sumišimą, sunkumą kalbėti ir suprasti kalbą. Kai kurie iš šių požymių gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurologinio toksiškumo sindromu (angl., *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS*), požymiai.
- Sutrikimai burnoje, pvz., skonio praradimas, sausa burna, apsunkintas rijimas ir burnos gleivinės uždegimas.
- Odos sutrikimai, tokie kaip išbėrimas, paraudimas ir nagų problemos.
- Šilumos pojūtis, karščiavimas, šaltkrėtis ar drebulys, gerklės skausmas ar opos burnoje gali būti infekcijos požymiai.

Talvey ir vakcinos

Jei neseniai skiepijotės vakcina ar ketinate skiepytis, prieš Jums suleidžiant Talvey pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Jeigu vartojate šį vaistą, Jūsų imuninė sistema (natūrali organizmo apsauga) gali ne taip gerai reaguoti į skiepijimą.

Iki gydymo Talvey likus mažiausiai 4 savaitėms ir mažiausiai 4 savaites po paskutinės dozės suvartojimo Jums negalima skiepytis gyvomis (tam tikro tipo) vakcinomis.

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums skiriant Talvey, gydytojas atliks bendrą kraujo tyrimą, kad sužinotų, koks yra skirtingų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, ir patikrintų, ar nėra infekcijos požymių. Prieš vartojant šį vaistą, infekciją reikia išgydyti.

Pavartojus Talvey gydytojas stebės, ar nepasireiškia šalutinis poveikis. Jis taip pat reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes vartojant šį vaistą gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo sudedamųjų dalių skaičius.

Vaikams ir paaugliams

Talvey negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ar jaunuoliams, nes šis vaistas nebuvo tirtas su šia amžiaus grupe ir nėra žinoma, kokį poveikį šis vaistas jiems turės.

Kiti vaistai ir Talvey

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistus, kuriuos galima įsigyti be recepto, ir augalinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymas

Nėštumas ir kontracepcija

Talvey iš motinos gali būti perduodamas besivystančiam vaisiui. Talvey poveikis besivystančiam vaisiui nežinomas ir rizikos naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Jeigu pastojate gydymo šiuo vaistu metu, nedelsiant pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Jeigu Jūs galite pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir 3 mėnesius po gydymo TALVEY pabaigos. Prieš pradėdant gydymą gydytojas patikrins Jus, ar nesate nėščia.

Jeigu Jūsų partnerė pastoja, kol esate gydomas šiuo vaistu, nedelsiant pasakykite gydytojui.

Jeigu šį vaistą vartojote nėštumo metu, Jūsų naujagimio negalima skiepyti jokiomis gyvomis vakcinomis iki kol jam arba jai sukaks mažiausiai keturios savaitės.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Talvey patenka į žmogaus pieną, todėl žindomam naujagimiui / kūdikiui gali iškilti pavojus. Prieš leidžiant šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Jūs kartu su gydytoju nuspręsite, ar žindymo nauda yra didesnė už galimą riziką Jūsų kūdikiui. Jeigu Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendėte nutraukti vaisto vartojimą, po gydymo nutraukimo Jums negalima žindyti 3 mėnesius.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie Talvey vartojantys žmonės gali jausti nuovargį, svaigulį ar sumišimą. Nevairuokite, nesinaudokite įrankiais ar nevaldykite mechanizmų po pirmosios dozės pavartojimo iki mažiausiai 48 valandų po pirmosios gydamosios Talvey dozės, arba tiek, kiek nurodė gydytojas.

Talvey sudėtyje yra natrio

Vienoje Talvey dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Talvey

Kiek vaisto skiriama

Talvey bus skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam dauginės mielomos gydymo patirties. Jūsų gydytojas nuspręs, kokią Talvey dozę Jums reikia skirti. Talvey dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio.

Talvey, priklausomai nuo dozės, leidžiamas arba vieną kartą per savaitę, arba vieną kartą per 2 savaites, kaip nurodyta toliau:

0,4 mg/kg vieną kartą per savaitę:

- Pirmajai dozei Jums bus suleista 0,01 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio.
- Antrajai dozei po 2–4 dienų Jums bus suleista 0,06 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio.
- Trečiąjai dozei, praėjus 2–4 dienoms po antrosios dozės, Jums skirs 0,4 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio gydomąją dozę.
- Vėliau po trečiosios dozės vieną kartą per savaitę Jums suleis gydomąją dozę.
- Gydymą tęsite tol, kol gydymas Talvey Jums bus naudingas.

Po kiekvienos iš pirmųjų trijų dozių gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinių poveikių. Jis tai darys 2 paras po kiekvienos dozės. Po kiekvienos iš pirmųjų trijų dozių turite būti netoli gydymo įstaigos tam atvejui, jeigu pasireikštų šalutinių poveikių.

Jeigu po kurios nors iš dviejų pirmųjų dozių pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas, prieš skirdamas Jums sekančią dozę, gali nuspręsti palaukti iki 7 dienų.

0,8 mg/kg vieną kartą kas 2 savaites:

- Pirmajai dozei Jums bus suleista 0,01 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio.
- Antrajai dozei po 2–4 dienų Jums bus suleista 0,06 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio.
- Trečiąjai dozei po 2–4 dienų Jums bus suleista 0,4 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio.
- Ketvirtajai dozei, praėjus 2–4 dienoms po trečiosios dozės, Jums skirs 0,8 mg kiekvienam kilogramui kūno svorio gydomąją dozę.
- Vėliau po ketvirtosios dozės vieną kartą per 2 savaites Jums suleis gydomąją dozę.
- Gydymą tęsite tol, kol gydymas Talvey Jums bus naudingas.

Po kiekvienos iš pirmųjų keturių dozių gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinių poveikių. Jis tai darys 2 paras po kiekvienos dozės. Po kiekvienos iš pirmųjų keturių dozių turite būti netoli gydymo įstaigos tam atvejui, jeigu pasireikštų šalutinių poveikių.

Jeigu po kurios nors iš trijų pirmųjų dozių pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas, prieš skirdamas Jums sekančią dozę, gali nuspręsti palaukti iki 7 dienų.

Sprendimą, ar vartoti 0,4 mg/kg vieną kartą per savaitę, ar 0,8 mg/kg kas dvi savaites, priimsite konsultuojantis su savo gydytoju.

Kaip vartojamas šis vaistas

Talvey Jums po oda suleis (atliks poodinę injekciją) gydytojas ar slaugytojas. Injekcija bus leidžiama į pilvo sritį arba šlaunį.

Vaistai, vartojami gydymo Talvey metu

Prieš tris pirmąsias Talvey dozes (jeigu Jums skiriama 0,4 mg/kg kūno svorio dozė) arba prieš keturias pirmąsias dozes (jeigu Jums skiriama 0,8 mg/kg kūno svorio dozė) Jums skirs vaistų, kurie padeda sumažinti šalutinio poveikio pasireiškimo galimybę. Tai gali būti:

- vaistai, mažinantys alergines reakcijas (antihistamininiai vaistai);
- vaistai, mažinantys uždegimą (kortikosteroidai);
- vaistai, mažinantys karščiavimą (tokie kaip paracetamolis).

Šie vaistai taip pat gali būti Jums skiriami, vartojant vėlesnes Talvey dozes, tai priklausys nuo Jums pasireiškiančių simptomų.

Jums taip pat gali skirti papildomų vaistų, atsižvelgiant į pasireiškusius simptomus ar Jūsų ligos istoriją.

Ką daryti, jei Jums suleido per didelę Talvey dozę?

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Tuo atveju, jeigu Jums suleis per daug (perdozuos) vaisto, gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinio poveikio reiškiniai.

Jei pamiršote atvykti į vizitą, kur Jums turi būti suleistas Talvey

Norint, kad gydymas veiktų, labai svarbu atvykti į visus vizitus. Jeigu praleidote vizitą, kuo greičiau susitarkite dėl kito.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jei Jums pasireiškia bet kuris iš toliau išvardytų sunkaus šalutinio poveikio reiškinų, kurie gali būti sunkūs ir mirtini, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurologinio toksiškumo sindromas (*ICANS*), sunki imuninė reakcija, kuri gali paveikti Jūsų nervų sistemą. Kai kurie simptomai yra:
 - sumišimo jausmas;
 - budrumo ar sąmoningumo sumažėjimas;
 - orientacijos sutrikimas;
 - mieguistumas;
 - žemas energijos lygis;
 - lėtas mąstymas ar sunkumas mąstyti.

- Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS), sunki imuninė reakcija. CIS gali sukelti šiuos simptomus:
 - karščiavimą;
 - žemą kraujospūdį;
 - šaltkrėtį;
 - mažą deguonies kiekį kraujyje;
 - galvos skausmą;
 - greitą širdies plakimą;
 - padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujyje.
- mažas neutrofilų (neutropenija), baltųjų kraujo ląstelių rūšies, kuri padeda kovoti su infekcija, kiekis;
- mažas trombocitų (trombocitopenija), kurie padeda kraujui krešėti, skaičius.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote kurį nors iš šių aukščiau nurodytų sunkių šalutinių poveikių.

Kiti šalutiniai poveikiai

Toliau išvardyti kiti šalutinio poveikio reiškiniai. Jei pasireiškia koks nors iš šių šalutinio poveikio reiškinų, pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nagų sutrikimai;
- skausmas raumenyse ir kauluose (raumenų ir kaulų skausmas);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- nuovargio jausmas;
- šaltkrėtis;
- svorio sumažėjimas;
- nenormaliai sausa oda arba gleivinės, tokios kaip burnos ar akių (kserozė);
- mažas limfocitų (limfopenija), baltųjų kraujo ląstelių rūšies, skaičius;
- sutrikęs judėjimas ar judesių kontrolė (motorinė disfunkcija);
- galvos svaigimas;
- nervų pažeidimas, dėl kurio gali pasireikšti dilgčiojimas, sustingimas, skausmas ar skausmo pojūčio nebuvimas (sensorinė neuropatija);
- pažeidimas ar liga, paveikianti galvos smegenų funkciją (encefalopatija);
- viduriavimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- skrandžio skausmas;
- vėmimas;
- nosies, sinusų ar gerklės infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- niežėjimas;
- apetito sumažėjimas;
- skausmas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija);
- mažas kalio kiekis kraujyje (hipokalemija);
- mažas fosfato kiekis kraujyje (hipofosfatemija);
- mažas magnio kiekis kraujyje (hipomagnezemija);
- mažas imunoglobulinų, tam tikros rūšies antikūnų, kiekis kraujyje (hipogamaglobulinemija), dėl ko dažniau gali pasireikšti infekcijos;
- kūne susikaupusių skysčių sukeltas patinimas (edema);
- sudirgimas ar skausmas injekcijos vietoje;
- kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- COVID-19 infekcija;

- kraujo tyrimai gali rodyti ilgesnį kraujo krešėjimo laiką (sumažėjusį fibrinogeno kiekį, padidėjusį TNS ir pailgėjusį PTT);
- bakterinė infekcija;
- burnos skausmas;
- grybelių sukelta infekcija;
- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- dusulys (dispnėja);
- kosulys;
- burnos ir rijimo sutrikimai, tokie kaip skonio pojūčio pokyčiai (disgeuzija), sausa burna, sunkumas ryti (disfagija) ir burnos gleivinės uždegimas (stomatitas);
- odos sutrikimai, įskaitant odos išbėrimą.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaukų slinkimas;
- kraujavimas, kuris gali būti sunkus (hemoragija);
- plaučių infekcija (pneumonija);
- virusinė infekcija;
- kraujo užkrėtimas (sepsis);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius kartu su karščiavimu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TALVEY

Jūsų gydytojas Talvey laikys ligoninėje arba klinikoje. Toliau pateikta informacija skirta daugiausiai sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojimą patikrinkite, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Tirpalas turi būti bespalvis ar šviesiai geltonas. Negalima vartoti vaisto, jei tirpalas yra drumstas, pakitusi jo spalva ar jame yra matomų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Talvey sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra talkvetamabas. Talvey tiekiamas dviejų skirtingų stiprumų:
 - 2 mg/ml – viename 1,5 ml flakone yra 3 mg talkvetamabo
 - 40 mg/ml – viename 1 ml flakone yra 40 mg talkvetamabo.

- Pagalbinės medžiagos yra EDTA dinatrio druska dihidratas, ledinė acto rūgštis, polisorbato 20, natrio acetatas trihidratas, sacharozė, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Talvey sudėtyje yra natrio“).

Talvey išvaizda ir kiekis pakuotėje

Talvey yra injekcinis tirpalas (injekcija), jis yra bespalvis arba šviesiai geltonas skystis. Talvey tiekiamas kartoninėse dėžutėse, kuriose yra po 1 stiklinį flakoną.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Talvey flakonai tiekiami paruošto vartoti injekcinio tirpalo pavidalu, prieš vartojimą jų skiesti nereikia.

Siekiant gauti gydomąją dozę, negali būti naudojami skirtingų koncentracijų Talvey flakonai.

Ruošiant ir skiriant Talvey reikia naudoti aseptinę techniką.

Talvey paruošimas

- Žr. į toliau pateiktas Talvey ruošimo lenteles
 - 1 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,01 mg/kg ir naudojant 2 mg/ml Talvey flakoną.

1 lentelė. 0,01 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant Talvey 2 mg/ml flakoną

	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,5 ml)
0,01 mg/kg dozė	35–39	0,38	0,19	1
	40–45	0,42	0,21	1
	46–55	0,5	0,25	1
	56–65	0,6	0,3	1
	66–75	0,7	0,35	1
	76–85	0,8	0,4	1
	86–95	0,9	0,45	1
	96–105	1,0	0,5	1
	106–115	1,1	0,55	1
	116–125	1,2	0,6	1
	126–135	1,3	0,65	1
	136–145	1,4	0,7	1
	146–155	1,5	0,75	1
156–160	1,6	0,8	1	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- 2 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,06 mg/kg ir naudojant 2 mg/ml Talvey flakoną.

2 lentelė. 0,06 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant Talvey 2 mg/ml flakoną

	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,5 ml)
0,06 mg/kg dozė	35–39	2,2	1,1	1
	40–45	2,6	1,3	1
	46–55	3	1,5	1
	56–65	3,6	1,8	2
	66–75	4,2	2,1	2
	76–85	4,8	2,4	2
	86–95	5,4	2,7	2
	96–105	6	3	2
	106–115	6,6	3,3	3
	116–125	7,2	3,6	3
	126–135	7,8	3,9	3
	136–145	8,4	4,2	3
	146–155	9	4,5	3
156–160	9,6	4,8	4	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- 3 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,4 mg/kg ir naudojant 40 mg/ml Talvey flakoną.

3 lentelė. 0,4 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant Talvey 40 mg/ml flakoną

0,4 mg/kg dozė	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,0 ml)
	35–39	14,8	0,37	1
40–45	16	0,4	1	
46–55	20	0,5	1	
56–65	24	0,6	1	
66–75	28	0,7	1	
76–85	32	0,8	1	
86–95	36	0,9	1	
96–105	40	1	1	
106–115	44	1,1	2	
116–125	48	1,2	2	
126–135	52	1,3	2	
136–145	56	1,4	2	
146–155	60	1,5	2	
156–160	64	1,6	2	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- 4 lentelė naudojama bendrai dozei, injekcijos tūriui ir reikalingų flakonų skaičiui nustatyti, remiantis faktiniu paciento kūno svoriu, dozei esant 0,8 mg/kg ir naudojant 40 mg/ml Talvey flakoną.

4 lentelė. 0,8 mg/kg dozė: injekcijos tūris, naudojant Talvey 40 mg/ml flakoną

0,8 mg/kg dozė	Kūno svoris (kg)	Visa dozė ^a (mg)	Injekcijos tūris (ml)	Flakonų skaičius (1 flakonas = 1,0 ml)
	35–39	29,6	0,74	1
40–45	34	0,85	1	
46–55	40	1	1	
56–65	48	1,2	2	
66–75	56	1,4	2	
76–85	64	1,6	2	
86–95	72	1,8	2	
96–105	80	2	2	
106–115	88	2,2	3	
116–125	96	2,4	3	
126–135	104	2,6	3	
136–145	112	2,8	3	
146–155	120	3	3	
156–160	128	3,2	4	

^a Visa dozė (mg) apskaičiuojama pagal suapvalintą injekcijos tūrį (ml).

- Pažiūrėkite, ar Talvey injekcinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas. Negalima vartoti, jei pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame yra dalelių.
- Iš šaldytuvo (2 °C – 8 °C) išimkite reikiamo stiprumo Talvey flakoną ir mažiausiai 15 minučių palaikykite, kad sušiltų iki kambario temperatūros (15 °C – 30 °C). Talvey šildyti jokiais kitais būdais negalima.
- Kai sušyla, flakoną švelniai pasukti maždaug 10 sekundžių, kad susimaišytų. Negalima kratyti.
- Iš flakono(-ų) į atitinkamo dydžio švirkštą naudojant ištraukimo adatą reikia ištraukti reikiamą Talvey injekcijos tūrį.

- Kiekvienos injekcijos tūris neturi viršyti 2,0 ml. Didesnes kaip 2,0 ml dozes reikia tolygiai padalyti į kelis švirkštus.
- Talvey yra suderinamas su nerūdijančiojo plieno injekcinėmis adatomis ir švirkštuose naudojamu polipropilenu ar polikarbonatu.
- Injekcijai suleisti reikia pakeisti ištraukimo adatą tinkamo dydžio injekcine adata.

Talvey vartojimas

- Talvey reikia vartoti kaip poodinę injekciją.
- Talvey turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas, turintis atitinkamos medicinos įrangos ir personalo sunkioms reakcijoms, įskaitant CIS, valdyti.
- Reikalingą Talvey tūrį reikia suleisti į poodinį pilvo (pageidautina injekcijos vieta) audinį. Dar Talvey galima leisti į poodinį kitų vietų (pvz., šlaunies) audinį. Jeigu reikia kelių injekcijų, Talvey injekcijos turi būti atliekamos tarp jų paliekant bent 2 cm tarpą.
- Negalima leisti į tatuiruotes ar randus arba vietas, kur oda paraudusi, skausminga, sukietėjusi, yra mėlynė ar oda pažeista.
- Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.