

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TALVEY 2 mg/ml šķīdums injekcijām  
TALVEY 40 mg/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### TALVEY 2 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens 1,5 ml flakons satur 3 mg talkvetamaba (*talquetamabum*) (2 mg/ml).

### TALVEY 40 mg/ml šķīdums injekcijām

Viens 1 ml flakons satur 40 mg talkvetamaba (*talquetamabum*) (40 mg/ml).

Talkvetamabs ir humanizēta imūnglobulīna g4-prolīna, alanīna, alanīna (IgG4-PAA) bispecifiska antivielas, kas vērsta pret ar G proteīnu sapārotu receptoru C saimes 5. grupas D locekli (GPRC5D), un pret CD3 receptoriem un iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,2 un osmolalitāti 287-290 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

TALVEY monoterapijas veidā ir indicēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir recidivējoša un refraktāra multiplā mieloma, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz 3 terapijas līdzekļus, tai skaitā imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielas, un kuriem ir konstatēta slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar TALVEY jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

TALVEY jāievada veselības aprūpes speciālistam, kura rīcībā ir atbilstoši apmācīts medicīnas personāls un atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu reakciju, tai skaitā citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*; CRS) un neiroloģiskas toksicitātes, tostarp ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistīta neirotoksicitātes sindroma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*; ICANS), ārstēšanai.

### Devas

Premedikācijas līdzekļi devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē ir jāievada pirms katras TALVEY devas (skatīt turpmāk).

TALVEY jāievada subkutāni vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) saskaņā ar 1. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Attiecībā uz pacientiem, kuri talkvetamabu saņēmuši saskaņā ar vienu reizi nedēļā ievadāmu 0,4 mg/kg devu shēmu un kuri sasnieguši adekvātu klīnisku atbildes reakciju, kas apstiprināta vismaz divos slimības novērtējumos pēc kārtas, var apsvērt pāreju uz ik pēc divām nedēļām ievadāmu 0,8 mg/kg devu shēmu.

**1. tabula. Ieteicamā TALVEY deva**

Dozēšanas shēma	Fāze	Diena	TALVEY deva <sup>a</sup>
Lietošana vienu reizi nedēļā	Devas pakāpeniskas palielināšanas fāze	1. diena	0,01 mg/kg
		3. diena <sup>b</sup>	0,06 mg/kg
		5. diena <sup>b</sup>	0,4 mg/kg
	Ārstēšanas fāze	Turpmāk vienu reizi nedēļā <sup>c</sup>	0,4 mg/kg
Lietošana vienu reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām)	Devas pakāpeniskas palielināšanas fāze	1. diena	0,01 mg/kg
		3. diena <sup>b</sup>	0,06 mg/kg
		5. diena <sup>b</sup>	0,4 mg/kg
		7. diena <sup>b</sup>	0,8 mg/kg
	Ārstēšanas fāze	Turpmāk vienu reizi 2 nedēļās <sup>c</sup>	0,8 mg/kg

<sup>a</sup> Ņemot vērā faktisko ķermeņa masu un ievadot subkutāni.

<sup>b</sup> Devu drīkst ievadīt 2-4 dienas pēc iepriekšējās devas un līdz 7 dienām pēc iepriekšējās devas, lai nevēlamās blakusparādības varētu izzust.

<sup>c</sup> Starplaikam starp vienu reizi nedēļā ievadāmajām devām ir jābūt vismaz 6 dienām, bet starp reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) ievadāmajām devām – vismaz 12 dienām.

Pacienti jāinformē, ka TALVEY devas pakāpeniskās palielināšanas fāzē viņiem pēc katras devas ievadīšanas jāpaliek veselības aprūpes iestādes tuvumā un ka viņi 48 stundas jānovēro, lai konstatētu CRS un ICANS pazīmes un simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Ārstēšanas ilgums*

Pacienti ar TALVEY jāārstē līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes konstatēšanas brīdim.

#### Premedikācija

Turpmāk minētie premedikācijas līdzekļi devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē ir jāievada 1-3 stundas pirms katras TALVEY devas, lai mazinātu CRS risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Kortikosteroīds (iekšķīgi vai intravenozi 16 mg deksametazona vai ekvivalentas zāles)
- Prehistamīna līdzeklis (iekšķīgi vai intravenozi 50 mg difenhidramīna vai ekvivalentas zāles)
- Pretdrudža līdzekļi (iekšķīgi vai intravenozi 650-1000 mg paracetamola vai ekvivalentas zāles)

Premedikācijas līdzekļi pirms nākamajām devām jāievada pacientiem, kuriem devas atlikšanas dēļ TALVEY devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē devas tiek lietotas atkārtoti (skatīt 2. tabulu), un pacientiem, kuriem ir bijis CRS (skatīt 3. tabulu).

#### *Infekciju profilakse*

Pirms ārstēšanas ar TALVEY uzsākšanas jāapsver līdzekļu profilaktiska lietošana infekciju novēršanai saskaņā ar vietējiem iestādē spēkā esošiem norādījumiem.

#### Devas ievadīšanas atlikšana

Ja TALVEY devas ievadīšana ir atlikta, ārstēšana jāatsāk, ņemot vērā 2. tabulā sniegtos ieteikumus un atgriežoties pie zāļu ievadīšanas vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (skatīt sadaļu "Devas" iepriekš). Pirms TALVEY lietošanas atsākšanas ir jāievada premedikācijas līdzekļi, un pacienti atbilstoši jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**2. tabula. Ieteikumi par TALVEY lietošanas atsākšanu pēc devas ievadīšanas atlikšanas**

Dozēšanas shēma	Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās ievadītās devas	TALVEY ieteikums*
Lietošana vienu reizi nedēļā	0,01 mg/kg	Vairāk nekā 7 dienas	Atsākt ar 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8-28 dienas	Atkārtoti ievadīt 0,06 mg/kg
		Vairāk nekā 28 dienas	Atsākt ar 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8-35 dienas	Atkārtoti ievadīt 0,4 mg/kg
		36-56 dienas	Atsākt ar 0,06 mg/kg
Vairāk nekā 56 dienas		Atsākt ar 0,01 mg/kg	
Lietošana reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām)	0,01 mg/kg	Vairāk nekā 7 dienas	Atsākt ar 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8-28 dienas	Atkārtoti ievadīt 0,06 mg/kg
		Vairāk nekā 28 dienas	Atsākt ar 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8-35 dienas	Atkārtoti ievadīt 0,4 mg/kg
		36-56 dienas	Atsākt ar 0,06 mg/kg
		Vairāk nekā 56 dienas	Atsākt ar 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14-35 dienas	Atkārtoti ievadīt 0,8 mg/kg
		36-56 dienas	Atsākt ar 0,4 mg/kg
Vairāk nekā 56 dienas		Atsākt ar 0,01 mg/kg	

\* Premedikācijas līdzekļi jāievada pirms TALVEY lietošanas atsākšanas. Pēc TALVEY lietošanas atsākšanas zāles jāievada attiecīgi vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Lai novērstu ar TALVEY saistīto toksicitāti, var būt jāatliek devas ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteikumus par TALVEY lietošanas atsākšanu pēc devas ievadīšanas atlikšanas skatīt 2. tabulā.

Ieteikumus par CRS un ICANS ārstēšanu skatīt 3. un 4. tabulā. Ieteikumus par devas pielāgošanu citu nevēlamu blakusparādību gadījumā skatīt 6. tabulā.

#### *Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)*

CRS jānosaka, ņemot vērā klīniskās izpausmes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jānovērtē un jāārstē citi drudzis, hipoksijas un hipotensijas cēloņi. Ja ir aizdomas par CRS, TALVEY lietošana jāpārtrauc līdz CRS izzušanai, un jāveic ārstēšana saskaņā ar 3. tabulā sniegtajiem ieteikumiem. Jāveic atbalstoša ārstēšana CRS novēršanai, kas smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā var ietvert intensīvo terapiju. Jāapsver laboratoriskas analīzes, lai veiktu kontroli attiecībā uz diseminētu intravaskulāro koagulāciju (DIK), hematoloģiskajiem rādītājiem, kā arī kontrolētu plaušu, sirds, nieru un aknu darbību.

**3. tabula. CRS ārstēšanas ieteikumi**

CRS pakāpe <sup>a</sup>	TALVEY iedarbība	Tocilizumabs <sup>b</sup>	Kortikosteroīdi <sup>c</sup>
<b>1. pakāpe</b> Temperatūra $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Pārtraukt TALVEY lietošanu līdz CRS izzušanai.  Ievadīt premedikācijas līdzekli pirms nākamās TALVEY devas.	Var apsvērt.	Nav piemērojams

<p><b>2. pakāpe</b></p> <p>Temperatūra <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}</math> un:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotensija, kas reaģē uz šķidrumu ievadīšanu un kuras dēļ nav jālieto asinsspiedienu paaugstinoši līdzekļi, vai</li> <li>nepieciešamība pēc skābekļa terapijas ar zemu plūsmu caur deguna kanīli<sup>c</sup> vai masku.</li> </ul>	<p>Pārtraukt TALVEY lietošanu līdz CRS izzušanai.</p> <p>Ievadīt premedikācijas līdzekļus pirms nākamās TALVEY devas.</p> <p>48 stundas pēc nākamās TALVEY devas ievadīšanas kontrolēt pacienta stāvokli.</p> <p>Norādīt pacientiem, ka laikā, kad tiek veikta kontrole, viņiem ir jāatrodas veselības aprūpes iestādes tuvumā.</p>	<p>Ievadīt tocilizumabu<sup>c</sup> 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p> <p>Ja nav atbildes reakcijas pret intravenozi ievadītiem šķidrumiem vai skābekļa padeves palielināšanu, pēc nepieciešamības atkārtoti ievadīt tocilizumabu ik pēc 8 stundām.</p> <p>Nepārsniegt 3 devas 24 stundu laikā; maksimālais kopējais daudzums ir 4 devas.</p>	<p>Ja 24 stundu laikā pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas stāvoklis neuzlabojas, ievadīt 1 mg/kg metilprednizolona intravenozi divreiz dienā vai 10 mg deksametazona intravenozi ik pēc 6 stundām.</p> <p>Turpināt kortikosteroīda lietošanu, līdz traucējuma smagums atbilst 1. pakāpei vai ir mazāks, pēc tam tā devu pakāpeniski samazināt 3 dienu laikā.</p>
<p><b>3. pakāpe</b></p> <p>Temperatūra <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}</math> un:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotensija, kuras dēļ jālieto viens asinsspiedienu paaugstinošs līdzeklis kopā ar vazopresīnu vai bez tā vai</li> <li>nepieciešamība pēc skābekļa terapijas ar augstu plūsmu caur deguna kanīli<sup>c</sup>, sejas masku, masku ar vārstu vai Venturi masku.</li> </ul>	<p><u>Ilgums &lt; 48 stundas</u></p> <p>Kā 2. pakāpes gadījumā.</p> <p><u>Recidivējoša vai ilgums <math>\geq 48</math> stundas</u></p> <p>Pilnīgi izbeigt TALVEY lietošanu.</p>	<p>Ievadīt 8 mg/kg tocilizumaba intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p> <p>Ja nav atbildes reakcijas pret intravenozi ievadītiem šķidrumiem vai skābekļa padeves palielināšanu, pēc nepieciešamības atkārtoti ievadīt tocilizumabu ik pēc 8 stundām.</p> <p>Nepārsniegt 3 devas 24 stundu laikā; maksimālais kopējais daudzums ir 4 devas.</p>	<p>Ja stāvoklis neuzlabojas, ievadīt 1 mg/kg metilprednizolona intravenozi divreiz dienā vai deksametazonu (piemēram, 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām).</p> <p>Turpināt kortikosteroīda lietošanu, līdz traucējuma smagums atbilst 1. pakāpei vai ir mazāks, pēc tam tā devu pakāpeniski samazināt 3 dienu laikā.</p>

<p><b>4. pakāpe</b></p> <p>Temperatūra <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}</math> un:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipotensija, kuras dēļ jālieto vairāki asinsspiedienu paaugstinoši līdzekļi (izņemot vazopresīnu) vai</li> <li>nepieciešamība pēc skābekļa terapijas ar pozitīvu spiedienu (piemēram, nepārtraukts pozitīvs spiediens elpceļos [<i>continuous positive airway pressure</i>; CPAP], divlīmeņu pozitīvs elpceļu spiediens (<i>bilevel positive airway pressure</i>; BiPAP), intubācija un mehāniska ventilācija).</li> </ul>	<p>Pilnīgi izbeigt TALVEY lietošanu.</p>	<p>Ievadīt 8 mg/kg tocilizumaba intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg).</p> <p>Ja nav atbildes reakcijas pret intravenozi ievadītiem šķidrumiem vai skābekļa padeves palielināšanu, pēc nepieciešamības atkārtoti ievadīt tocilizumabu ik pēc 8 stundām.</p> <p>Nepārsniegt 3 devas 24 stundu laikā; maksimālais kopējais daudzums ir 4 devas.</p>	<p>Kā norādīts iepriekš vai ievadīt intravenozi 1000 mg metilprednizolona dienā 3 dienas pēc ārsta ieskatiem.</p> <p>Ja stāvoklis neuzlabojas vai pasliktinās, jāapsver citu imūnsupresantu lietošana.<sup>c</sup></p>
--	--	--	--

<sup>a</sup> Ņemot vērā CRS pakāpi atbilstoši ASTCT klasifikācijai (*Lee et al 2019*).

<sup>b</sup> Sīkāku informāciju skatīt tocilizumaba zāļu aprakstā.

<sup>c</sup> Uz terapiju nereaģējošs CRS jāārstē saskaņā ar iestādē spēkā esošajiem norādījumiem.

<sup>d</sup> Saistībā ar CRS. Vienlaicīgi ar hipotensiju vai hipoksiju ne vienmēr ir drudzis, jo to var maskēt tādas intervences kā pretdrudža vai anticitokīnu līdzekļu (piemēram, tocilizumaba vai kortikosteroīdu) lietošana.

<sup>e</sup> Zema plūsma caur deguna kanīli ir  $\leq 6$  l/min, augsta plūsma caur deguna kanīli ir  $> 6$  l/min.

#### Neiroloģiska toksicitāte, arī ICANS

Tiklīdz parādās pirmās neiroloģiskās toksicitātes pazīmes, arī ICANS, jāpārtrauc TALVEY lietošana un jāapsver neiroloģiska izmeklēšana. Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Jāveic atbalstoša ārstēšana, kas smaga vai dzīvībai bīstama ICANS gadījumā var ietvert intensīvo terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteikumi par ICANS ārstēšanu ir apkopoti 4. tabulā.

#### 4. tabula. ICANS ārstēšanas ieteikumi

ICANS pakāpe <sup>a, b</sup>	Vienlaicīgi ir CRS	Vienlaicīgi nav CRS
<p><b>1. pakāpe</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> indeksa vērtība 7-9</p> <p>vai nomākta samaņa<sup>d</sup>: pamostas spontāni.</p>	<p>CRS ārstēšana saskaņā ar 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem.</p> <p>Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un pēc ārsta ieskatiem apsvērt neirologa konsultāciju un neiroloģiskus izmeklējumus.</p> <p>Pārtraukt TALVEY lietošanu līdz ICANS izzušanai.</p> <p>Apsvērt nesedatīvu pretkrampju līdzekļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei.</p>	<p>Kontrolēt neiroloģiskos simptomus un pēc ārsta ieskatiem apsvērt neirologa konsultāciju un neiroloģiskus izmeklējumus.</p>

<p><b>2. pakāpe</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> indeksa vērtība 3-6</p> <p>vai nomākta samaņa<sup>d</sup>: pamostas uz balss stimulu.</p>	<p>Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem par CRS ārstēšanu.</p> <p>Ja nav uzlabošanās pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas, ievadīt 10 mg deksametazona<sup>c</sup> intravenozi ik pēc 6 stundām, ja pacients jau nelieto citus kortikosteroīdus. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz traucējuma smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, pēc tam pakāpeniski samazināt devu.</p>	<p>Ievadīt 10 mg deksametazona<sup>c</sup> intravenozi ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz traucējuma smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, pēc tam pakāpeniski samazināt devu.</p>
<p><b>3. pakāpe</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> indeksa vērtība 0-2 (Ja ICE indeksa vērtība ir 0, bet pacients ir pamodināms (piemēram, pie samaņas, bet ar vispārēju afāziju) un spējīgs piedalīties novērtējumā)</p> <p>vai nomākta samaņa<sup>d</sup>: pamostas tikai uz taktilu stimulu,</p> <p>vai krampji<sup>d</sup>, vai nu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jebkādi klīniski, fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas strauji izzūd, vai</li> <li>• elektroencefalogrammā (EEG) redzami krampji bez klīniskām izpausmēm, kas intervences gadījumā izzūd,</li> </ul> <p>vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska neirodiagnostikas attēlā<sup>d</sup>.</p>	<p>Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem par CRS ārstēšanu.</p> <p>Ievadīt 10 mg deksametazona<sup>c</sup> intravenozi kopā ar tocilizumaba pirmo devu un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu līdz traucējuma smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, pēc tam pakāpeniski samazināt devu.</p>	<p>Ievadīt 10 mg deksametazona<sup>c</sup> intravenozi ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu līdz traucējuma smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, pēc tam pakāpeniski samazināt devu.</p>
	<p>Pārtraukt TALVEY lietošanu līdz ICANS izzušanai.</p> <p>Apsvērt nesedatīvu pretkrampju līdzekļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei. Apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa novērtēšanai, ja nepieciešams.</p> <p>48 stundas pēc nākamās TALVEY devas ievadīšanas kontrolēt pacienta stāvokli. Norādīt pacientiem, ka laikā, kad tiek veikta kontrole, viņiem ir jāatrodas veselības aprūpes iestādes tuvumā.</p> <p><u>Pirmā epizode</u> Pārtraukt TALVEY lietošanu līdz ICANS izzušanai.</p> <p>48 stundas pēc nākamās TALVEY devas ievadīšanas kontrolēt pacienta stāvokli. Norādīt pacientiem, ka laikā, kad tiek veikta kontrole, viņiem ir jāatrodas veselības aprūpes iestādes tuvumā.</p> <p><u>Recidīvs</u> Pilnīgi izbeigt TALVEY lietošanu.</p>	

<p><b>4. pakāpe</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> indeksa vērtība 0 (pacientu nav iespējams pamodināt un viņš nespēj veikt ICE novērtējumu)</p> <p>vai nomākta samaņa<sup>d</sup>, vai nu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacientu nav iespējams pamodināt vai nepieciešami spēcīgi vai atkārtoti taktili stimuli, lai pamodinātu, vai</li> <li>• stupors vai koma,</li> </ul> <p>vai krampji<sup>d</sup>, vai nu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzīvībai bīstami ilgstoši krampji (&gt; 5 minūtes), vai</li> <li>• atkārtoti klīniski vai elektriski krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starplaikā,</li> </ul> <p>vai motoriskas atrades<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziļš fokāls motorisks vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze,</li> </ul> <p>vai paaugstināts intrakraniālais spiediens/galvas smadzeņu tūska<sup>d</sup>, ar tādām pazīmēm/simptomiem kā:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difūza galvas smadzeņu tūska neirodiagnostikas attēlā vai</li> <li>• decerebrācijas vai dekortikācijas poza vai</li> <li>• VI kraniālā nerva parēze, vai</li> <li>• papillas tūska, vai</li> <li>• Kušinga triāde.</li> </ul>	<p>Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem par CRS ārstēšanu.</p> <p>Ievadīt 10 mg deksametazona<sup>e</sup> intravenozi un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz traucējuma smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, pēc tam pakāpeniski samazināt devu.</p> <p>Kā alternatīvu apsvērt metilprednizolona intravenozu ievadīšanu pa 1000 mg dienā kopā ar tocilizumaba pirmo devu un turpmāku metilprednizolona intravenozu ievadīšanu pa 1000 mg dienā 2 vai vairāk dienas.</p>	<p>Ievadīt 10 mg deksametazona<sup>e</sup> intravenozi un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu līdz traucējuma smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai vairāk, pēc tam pakāpeniski samazināt devu.</p> <p>Kā alternatīvu apsvērt metilprednizolona intravenozu ievadīšanu pa 1000 mg dienā 3 dienas; ja stāvoklis uzlabojas, tad jārikojas, kā norādīts iepriekš.</p>
	<p>Pilnīgi izbeigt TALVEY lietošanu.</p> <p>Apsvērt nesedatīvu pretkrampju līdzekļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei. Apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa novērtēšanai, ja nepieciešams.</p> <p>Ja ir paaugstināts intrakraniālais spiediens/galvas smadzeņu tūska, skatīt vietējās iestādē spēkā esošās terapijas vadlīnijas.</p>	

a Ārstēšana tiek nozīmēta atbilstoši vissmagākajam traucējumam, kas nav saistāms ar nevienu citu cēloni.

b ICANS pakāpe pēc ASTCT 2019. gada klasifikācijas.

c Ja pacients ir pamodināms un spēj veikt ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistītas encefalopātijas (ICE) novērtējumu, jānovērtē šādi rādītāji: **spēja orientēties** (orientējas gadā, mēnesī, pilsētā, slimnīcā = 4 punkti); **vārdu nosaukšana** (nosauc 3 priekšmetus, piemēram, norāda uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); **komandu izpildīšana** (piemēram, "parādi man 2 pirkstus" vai "aizver acis un izbāz mēli" = 1 punkts); **rakstīšana** (spēja uzrakstīt standarta teikumu = 1 punkts) un **uzmanība** (skaita atpakaļ no 100 pa desmit = 1 punkts). Ja pacientu nav iespējams pamodināt un viņš nespēj veikt ICE novērtējumu (4. pakāpes ICANS) = 0 punktu.

d Nav saistāms ar citu cēloni.

e Visas atsaucēs uz deksametazona ievadīšanu ir norādītas kā deksametazons vai ekvivalentas zāles.

**5. tabula. Neuroloģiskās toksicitātes (izņemot ICANS) ārstēšanas ieteikumi**

Nevēlamā blakusparādība	Smagums <sup>a</sup>	Rīcība
Neuroloģiska toksicitāte <sup>a</sup> (izņemot ICANS)	1. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atlikt TALVEY ievadīšanu līdz neuroloģiskās toksicitātes simptomi ir pārgājuši vai stabilizējušies.<sup>b</sup></li> </ul>
	2. pakāpe 3. pakāpe (pirmoreiz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atlikt TALVEY ievadīšanu līdz neuroloģiskās toksicitātes simptomi ir pavājinājušies līdz vismaz 1. pakāpei.<sup>b</sup></li> <li>Nodrošināt atbalstošu terapiju.</li> </ul>
	3. pakāpe (recidīvs) 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilnībā pārtraukt TALVEY lietošanu.</li> <li>Nodrošināt atbalstošu terapiju, kas var ietvert intensīvu aprūpi.</li> </ul>

<sup>a</sup> Pamatojoties uz Nacionālā Vēža pētījumu institūta kopējās blakusparādību terminoloģijas (NCI-CTCAE) 4.03 versiju.

<sup>b</sup> Ieteikumus par TALVEY lietošanas atsākšanu pēc tā devu ievadīšanas atlikšanas skatīt 2. tabulā.

#### Citas nevēlamās blakusparādības

Ieteikumi par devas pielāgošanu citu nevēlamu blakusparādību dēļ ir sniegti 6. tabulā.

**6. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana citu nevēlamo blakusparādību gadījumā**

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Devas pielāgošana
Nopietnas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Visas pakāpes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neizmantot TALVEY devu pakāpeniskas palielināšanas shēmu pacientiem ar aktīvu infekciju.</li> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē līdz infekcijas izārstēšanai.</li> </ul>
	3.-4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu ārstēšanas fāzē, līdz infekcija mazinās līdz 2. pakāpei vai vairāk.</li> </ul>
Citopēnijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits mazāks par $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir <math>0,5 \times 10^9/l</math> vai lielāks.</li> </ul>
	Febrila neitropēnija	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir <math>1,0 \times 10^9/l</math> vai lielāks vai izzūd drudzis.</li> </ul>
	Hemoglobīna līmenis zemāks par 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz hemoglobīna līmenis ir 8 g/dl vai augstāks.</li> </ul>
	Trombocītu skaits mazāks par 25 000/ $\mu$ l  Trombocītu skaits no 25 000/ $\mu$ l līdz 50 000/ $\mu$ l un ir asiņošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz trombocītu skaits ir 25 000/<math>\mu</math>l vai lielāks un nav pierādījumu par asiņošanu.</li> </ul>
Toksiska ietekme uz mutes dobumu, tai skaitā ķermeņa masas zudums (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Toksicitāte, kas nereaģē uz atbalstošu terapiju	<p>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz stāvoklis stabilizējas vai uzlabojas, un apsvērt tā lietošanas atsākšanu pēc izmainītas shēmas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ja pašlaik lietotā deva ir 0,4 mg/kg katru nedēļu, nomainīt devu uz 0,4 mg/kg ik pēc divām nedēļām;</li> <li>ja pašlaik lietotā deva ir 0,8 mg/kg ik pēc divām nedēļām, nomainīt devu uz 0,8 mg/kg ik pēc četrām nedēļām.</li> </ul>
Ādas reakcijas, tostarp nagu bojājumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)	3.-4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība mazinās līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.</li> </ul>
Citas nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības <sup>a</sup> (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3.-4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt TALVEY lietošanu, līdz nevēlamā blakusparādība mazinās līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.</li> </ul>

---

<sup>a</sup> Atbilstoši Nacionālā vēža institūta nevēlamo notikumu kopīgajiem terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*), versija 4.03.

## Īpašas pacientu grupas

### *Pediātriskā populācija*

TALVEY nav paredzēts lietošanai pediātriskiem pacientiem multiplās mielomas ārstēšanai.

### *Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti vai nav pieejami.

## Lietošanas veids

TALVEY ir paredzēts subkutānai lietošanai.

Nepieciešamais TALVEY tilpums ir jāinjicē vēdera zemādas audos (ieteicamā injekcijas vieta). TALVEY drīkst injicēt arī zemādas audos citās vietās (piemēram, augšstilbā). Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, TALVEY injekcijas jāveic vismaz 2 cm attālumā.

TALVEY nedrīkst injicēt tetovējumos, rētās vai apvidos, kur āda ir sarkana, ar asinsizplūdumu, jutīga, cieta vai bojāta.

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

### Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pacientiem, kuri saņem TALVEY, var rasties CRS, tai skaitā dzīvībai bīstamas vai letālas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). CRS klīniskās pazīmes un simptomi var būt šādi, bet ne tikai: paaugstināta ķermeņa temperatūra, hipotensija, drebuļi, hipoksija, galvassāpes, tahikardija un paaugstināts transamināžu līmenis. Potenciāli dzīvībai bīstamas CRS komplikācijas var būt sirdsdarbības traucējumi, akūts respiratorā distresa sindroms, neiroloģiska toksicitāte, nieru un/vai aknu mazspēja un diseminēta intravaskulārā koagulācija (DIK).

TALVEY lietošana jāsāk ar devas pakāpeniskas palielināšanas fāzi un premedikācijas līdzekļi (kortikosteroīdi, prehistamīna līdzeklis un pretvīrusa līdzekļi) devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē jāievada pirms katras TALVEY devas, lai mazinātu CRS risku. Pēc zāļu ievadīšanas pacienti atbilstoši

jākontrolē. Pacienti, kuriem pēc iepriekšējās devas ir bijis CRS, pirms nākamās TALVEY devas jāievada premedikācijas līdzekļi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētāmās personas, kurām jebkuras iepriekš izmantotās T šūnu redirekcijas terapijas laikā ir bijis 3. vai augstākas pakāpes CRS, tika izslēgtas no klīniskajiem pētījumiem. Nevar izslēgt, ka iepriekš pārceists ar himērisko antigēnu receptoru (CAR) T šūnu terapiju vai citām T šūnas saistošām vielām saistīts smags CRS var ietekmēt TALVEY drošumu. Terapijas iespējamie ieguvumi rūpīgi jāsamēro ar neiroloģisko notikumu risku un, lietojot TALVEY šiem pacientiem, jāievēro pastiprināta piesardzība.

Pacienti jānorāda, ka tad, ja rodas CRS pazīmes vai simptomi, jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Parādoties CRS pirmajai pazīmei, pacienti nekavējoties jānovērtē, lai noteiktu, vai, atbilstoši smaguma pakāpei nepieciešama hospitalizācija un atbalstoša aprūpe, tocilizumaba un/vai kortikosteroīdu lietošana. CRS laikā jāizvairās no mieloīdo augšanas faktoru, īpaši granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošā faktora (GM-CSF) lietošanas. TALVEY lietošana jāpārtrauc līdz CRS izzušanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Neiroloģiskā toksicitāte, tostarp ICANS

Pēc ārstēšanas ar TALVEY ir radušās nopietnas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskās toksicitātes izpausmes, tai skaitā ICANS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc ārstēšanas ar TALVEY ir radies ICANS, tai skaitā arī letālas reakcijas. ICANS var sākties vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai bez CRS. ICANS klīniskās pazīmes un simptomi var būt šādi, bet ne tikai - apjukums, samaņas nomākums, dezorientācija, miegainība, letargija un bradifrēnija.

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas neiroloģiskas toksicitātes pazīmes un simptomi, un tie nekavējoties jāārstē. Pacienti jānorāda, ka tad, ja rodas neiroloģiskas toksicitātes, tai skaitā ICANS pazīmes vai simptomi, jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Parādoties neiroloģiskās toksicitātes, tai skaitā ICANS pirmajai pazīmei, nekavējoties jānovērtē pacienta stāvoklis un, ņemot vērā smaguma pakāpi, jānodrošina atbalstoša aprūpe. Pacienti, kuriem rodas 2. vai augstākas pakāpes ICANS, jānorāda atrasties veselības aprūpes iestādes tuvumā un 48 stundas pēc nākamās TALVEY devas ievadīšanas jākontrolē, vai nerodas pazīmes un simptomi.

ICANS un cita veida neiroloģiskas toksicitātes gadījumā, ņemot vērā smaguma pakāpi, uz laiku vai pilnībā ir jāpārtrauc TALVEY lietošana, un jāievēro ieteikumi par ārstēšanu saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem norādījumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav datu par talkvetamaba lietošanu pacientiem, kam mieloma ir skārusi CNS vai ir citas klīniski nozīmīgas CNS patoloģijas, jo šādi pacienti iespējama ICANS riska dēļ no pētījuma bija izslēgti.

Tā kā ir iespējams ICANS, pacientiem jānorāda izvairīties no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē, 48 stundas pēc devas pakāpeniskas palielināšanas fāzes noslēguma un jebkādu neiroloģisku simptomu pirmreizējas rašanās gadījumā, līdz tie ir izzuduši (skatīt 4.7. apakšpunktu).

### *Neiroloģiskās toksicitātes ārstēšana*

Rodoties neiroloģiskās toksicitātes pirmajai pazīmei, tai skaitā ICANS, jāapsver neiroloģiska izmeklēšana. Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. TALVEY lietošana jāpārtrauc līdz nevēlamās blakusparādības izzušanai (skatīt 4. tabulu). Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskās toksicitātes gadījumā jānodrošina intensīva aprūpe un atbalstoša terapija.

### Toksicitātes izpausmes mutes dobumā

Ļoti bieži pēc ārstēšanas ar TALVEY rodas toksicitātes izpausmes mutes dobumā, tai skaitā garšas sajūtas traucējumi, sausa mute, disfāģija un stomatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas toksiskas ietekmes uz mutis dobumu pazīmes un simptomi. Pacientiem jānorāda vēršties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas toksiskas ietekmes uz mutis dobumu pazīmes vai simptomi, un jānodrošina atbalstoša aprūpe. Atbalstoša aprūpe var ietvert siekalu veidošanos stimulējošus līdzekļus, steroīdu saturošu mutis skalojamo līdzekli vai uztura speciālista konsultāciju. TALVEY lietošana ir jāpārtrauc vai jāapsver retāka devas ievadīšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laika gaitā var rasties nozīmīgs ķermeņa masas zudums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā regulāri jākontrolē ķermeņa masas izmaiņas. Klīniski nozīmīga ķermeņa masas zuduma gadījumā jāveic papildu izmeklēšana. TALVEY lietošana ir jāpārtrauc vai jāapsver retāka devas ievadīšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma TALVEY, ir ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā par dzīvībai bīstamām vai letālām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar TALVEY un tās laikā jākontrolē, vai pacientiem nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un tie atbilstoši jāārstē. Pretmikrobu līdzekļi profilaktiski jālieto saskaņā ar vietējām vadlīnijām. TALVEY nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu nopietnu infekciju. Nepieciešamības gadījumā jāpārtrauc TALVEY lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka tad, ja ir parādījušās infekcijas pazīmes vai simptomi, jālūdz medicīniska palīdzība.

### Hipogammaglobulinēmija

Pacientiem, kuri saņem TALVEY, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas ar TALVEY laikā jākontrolē imūnglobulīna līmenis. Hipogammaglobulinēmijas slimnieku ārstēšanai tika izmantota intravenoza vai subkutāna imūnglobulīnu terapija. Pacienti jāārstē saskaņā ar vietējiem iestādē spēkā esošiem norādījumiem, tai skaitā ar norādījumiem attiecībā uz aizsardzību pret infekciju, antibiotiku vai pretvīrusu līdzekļu profilaktisku lietošanu un imūnglobulīna aizstājterapijas lietošanu.

### Citopēnijas

Pacientiem, kuri saņēma TALVEY, ir ziņots par terapijas izraisītu 3. vai 4. pakāpes neitropēniju, febrilu neitropēniju un trombocitopēniju. Lielākā daļa citopēnijas gadījumu radās pirmajās 8-10 nedēļās. Pilna asins aina jākontrolē terapijas sākumā un periodiski ārstēšanas laikā. Jānodrošina atbalstoša aprūpe saskaņā ar vietējiem iestādē spēkā esošiem norādījumiem. Jākontrolē, vai pacientiem ar neitropēniju nerodas infekcijas pazīmes. Nepieciešamības gadījumā jāpārtrauc TALVEY lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Ādas reakcijas

TALVEY var izraisīt ādas reakcijas, tai skaitā izsitumus, makulo-papulozus izsitumus, apsārtumu, eritematozus izsitumus, kā arī nagu bojājumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai nerodas ādas reakcijas, tai skaitā vai neprogresē izsitumi, lai varētu agrīni iejaukties un uzsākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem. 3. vai augstākas pakāpes izsitumu vai arī 1. vai 2. pakāpes izsitumu pastiprināšanās gadījumā jālieto arī steroīdi iekšķīgi. Ar izsitumiem nesaisītū ādas reakciju gadījumā var apsvērt devas pielāgošanu (skatīt 6. tabulu).

Ādas reakciju un nagu bojājumu gadījumā, ņemot vērā to smaguma pakāpi, TALVEY lietošana ir jāpārtrauc un jāievēro iestādē spēkā esošie norādījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Vakcīnas

Lietojot TALVEY, var būt pavājināta imūnā atbildes reakcija pret vakcīnām. Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums TALVEY terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, tās laikā un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas.

Informāciju par negaidītu iedarbību grūtniecības laikā skatīt 4.6. apakšpunktā.

#### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/ kontracepcija

Pirms TALVEY terapijas uzsākšanas jānosaka sieviešu ar reproduktīvo potenciālu grūtniecības statuss. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu TALVEY terapijas laikā un trīs mēnešus pēc TALVEY pēdējās devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Talkvetamabs izraisa citokīnu atbrīvošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu), kas var nomākt citohroma P450 (CYP) enzīmu aktivitāti, kā rezultātā var pastiprināties CYP substrātu iedarbība. Sagaidāms, ka zāļu mijiedarbības risks visaugstākais būs no talkvetamaba devas pakāpeniskas palielināšanas fāzes sākuma līdz 9 dienām pēc pirmās terapeitiskās devas lietošanas un CRS laikā un pēc tā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jākontrolē, vai nerodas toksicitāte, un kāda ir zāļu, kas ir CYP (piemēram, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substrāti, koncentrācija, jo minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības. Pēc nepieciešamības jāpielāgo vienlaicīgi lietoto CYP (piemēram, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substrātu deva.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm

Pirms TALVEY terapijas uzsākšanas jānoskaidro, vai sievietēm ar reproduktīvo potenciālu nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc TALVEY pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

#### Grūtniecība

Dati par TALVEY lietošanu grūtniecēm vai dzīvniekiem iegūti dati, lai novērtētu TALVEY radīto risku grūtniecības laikā, nav pieejami. Zināms, ka cilvēka IgG pēc pirmā grūtniecības trimestra šķērso placentu. Tādēļ talkvetamabs var tikt nodots no mātes attīstības stadijā esošajam auglim. TALVEY ietekme uz attīstības stadijā esošo augli nav zināma. TALVEY nav ieteicams sievietēm grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju.

Ja TALVEY tiek lietots grūtniecība laikā, jaundzimušajiem ir iespējama pavājināta imūnā atbildes reakcija pret vakcīnām. Tādēļ jaundzimušā vakcīnācija ar dzīvajām vakcīnām, piemēram, BCG vakcīnu, jāatliek līdz 4 nedēļu vecumam.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai talkvetamabs izdalās mātes pienā. Tā kā nav zināms, vai TALVEY ar krūti barotiem zīdaiņiem var izraisīt nopietnas blakusparādības, pacientes ārstēšanas ar TALVEY laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas nedrīkst barot bērnu ar krūti.

#### Fertilitāte

Datu par talkvetamaba ietekmi uz fertilitāti nav. Talkvetamaba ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TALVEY būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ICANS iespējamības dēļ pacientiem, kuri saņem TALVEY, ir samaņas nomākuma risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jānorāda izvairīties no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē, 48 stundas pēc devas pakāpeniskas palielināšanas fāzes noslēguma (skatīt 4.2. apakšpunktu) un jebkādu neiroloģisku simptomu pirmreizējas rašanās gadījumā, līdz tie ir izzuduši.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija CRS (77 %), disgeizija (72 %), hipogammaglobulinēmija (67 %), nagu bojājumi (56 %), sāpes muskuļos un kaulos (48 %), anēmija (47 %), ādas bojājumi (43 %), nogurums (43 %), samazināta ķermeņa masa (40 %), izsitumi (39 %), sausa mute (36 %), neitropēnija (35 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (33 %), kseroze (32 %), trombocitopēnija (30 %), augšējo elpceļu infekcija (29 %), limfopēnija (27 %), disfāģija (24 %), caureja (25 %), nieze (23 %), klepus (23 %), sāpes (22 %), samazināta ēstgriba (22 %) un galvassāpes (20 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, bija CRS (13 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (5 %), ICANS (3,8 %), sepse (3,8 %), Covid-19 (3,2 %), bakteriāla infekcija (2,4 %), pneimonija (2,4 %), vīrusinfekcija (2,4 %), neitropēnija (2,1 %) un sāpes (2,1 %).

Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnībā pārtraukta, bija ICANS (1,1 %) un samazināta ķermeņa masa (0,9 %).

##### Nvēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pētījumā MonumenTAL-1 TALVEY drošums tika vērtēts 339 pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, tai skaitā pacientiem, kuri tika ārstēti ar TALVEY pēc ieteicamās dozēšanas shēmas un iepriekš bija vai nebija saņēmuši T šūnu redirekcijas terapiju. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 7,4 (diapazons: 0,0-32,9) mēneši.

7. tabulā ir apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots pacientiem, kuri ir saņēmuši TALVEY. Ir vērtēti arī visā ārstētajā populācijā (n = 501) iegūtie dati par TALVEY drošumu, un vērtēšanas laikā jaunas nevēlamās blakusparādības nav atklātas.

Klīniskos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši biežuma kategorijai. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības pētījumā MonumenTAL-1 ar TALVEY ārstētiem multiplās mielomas slimniekiem (N=339)

Orgānu sistēmu klasifikācija Nvēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija	Jebkāda pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
Bakteriāla infekcija*	Ļoti bieži	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Sēnīšu infekcija*	Ļoti bieži	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Covid-19**	Ļoti bieži	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Augšējo elpceļu infekcija*	Ļoti bieži	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepse**	Bieži	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneimonija*	Bieži	23 (7 %)	11 (3,2 %)

Virusinfekcija*	Bieži	23 (7 %)	6 (1,8 %)
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Neitropēnija*	Ļoti bieži	119 (35 %)	103 (30 %)
Anēmija*	Ļoti bieži	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocitopēnija	Ļoti bieži	101 (30 %)	71 (21 %)
Limfopēnija	Ļoti bieži	91 (27 %)	83 (25 %)
Leikopēnija	Ļoti bieži	62 (18 %)	38 (11 %)
Asinošana <sup>1</sup>	Bieži	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febrila neitropēnija	Bieži	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Ļoti bieži	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hipogammaglobulinēmija <sup>2</sup>	Ļoti bieži	227 (67 %)	0
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hipofosfatēmija*	Ļoti bieži	49 (15 %)	21 (6 %)
Hipomagnēmija	Ļoti bieži	35 (11 %)	0
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms *	Ļoti bieži	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopātija <sup>3</sup>	Ļoti bieži	36 (11 %)	0
Galvassāpes*	Ļoti bieži	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motora disfunkcija <sup>4</sup>	Ļoti bieži	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Reibonis*	Ļoti bieži	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensora neiropātija <sup>5</sup>	Ļoti bieži	34 (10 %)	0
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Klepus*	Ļoti bieži	78 (23 %)	0
Aizdusa <sup>6#</sup>	Ļoti bieži	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Sāpes mutē*	Ļoti bieži	42 (12 %)	0
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>			
Disgeizija <sup>7</sup>	Ļoti bieži	245 (72 %)	0
Sausa mute <sup>‡</sup>	Ļoti bieži	122 (36 %)	0
Disfāģija	Ļoti bieži	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Caureja	Ļoti bieži	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatīts <sup>8</sup>	Ļoti bieži	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Slikta dūša	Ļoti bieži	64 (19 %)	0
Aizcietējums	Ļoti bieži	61 (18 %)	0
Sāpes vēderā*	Ļoti bieži	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Vemšana	Ļoti bieži	34 (10 %)	2 (0,6 %)
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Izsitumi*	Ļoti bieži	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Ādas bojājums*	Ļoti bieži	145 (43 %)	0
Kseroze <sup>9</sup>	Ļoti bieži	109 (32 %)	0
Nieze	Ļoti bieži	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Nagu bojājumi*	Ļoti bieži	191 (56 %)	0
Alopēcija	Bieži	30 (9 %)	0
<b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Skeleta muskuļu sāpes*	Ļoti bieži	164 (48 %)	12 (3,5 %)
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Nogurums*	Ļoti bieži	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Samazināta ķermeņa masa	Ļoti bieži	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Paaugstināta ķermeņa temperatūra*	Ļoti bieži	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Sāpes*	Ļoti bieži	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Tūska <sup>10</sup>	Ļoti bieži	59 (17 %)	0
Reakcija injekcijas vietā <sup>11</sup>	Ļoti bieži	45 (13 %)	0
Drebuļi	Ļoti bieži	39 (12 %)	1 (0,3 %)
<b>Izmeklējumi</b>			
Pazemināts fibrinogēna līmenis	Ļoti bieži	52 (15 %)	12 (3,5 %)

Pagarināts aPTT	Ļoti bieži	49 (15 %)	0
Paaugstināts transamināžu līmenis <sup>12</sup>	Ļoti bieži	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Palielināts starptautiskais standartizētais koeficients ( <i>international normalized ratio</i> , INR)	Ļoti bieži	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Ļoti bieži	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Nevēlamās blakusparādības ir kodētas, izmantojot MedDRA versiju 24.0.

‡ Saskaņā ar CTCAE 4.03. versiju disgeizijas maksimālā toksicitātes pakāpe ir 2., bet mutes sausumam maksimālā toksicitātes pakāpe ir 3.

\* Grupēts termins.

# Ietver gadījumu(-us) ar letālu iznākumu.

<sup>1</sup> Asiņošana ietver konjunktīvas asiņošanu, deguna asiņošanu, hematomu rašanos, hematūriju, asiņošanu kuņģa-zarnu trakta lejasdaļā, periorbitālu asiņošanu, petēhijas, rektālu asiņošanu, subdurālas hematomas un maksts asiņošanu.

<sup>2</sup> Hipogammaglobulinēmija ietver hipogammaglobulinēmiju un/vai personas, kurām laboratoriski noteiktais IgG līmenis pēc ārstēšanas ar talkvetamabu ir zemāks par 500 mg/dl.

<sup>3</sup> Encefalopātija ietver uzbudinājumu, amnēziju, afāziju, bradifrēniju, apjukumu, delīriju, dezorientāciju, encefalopātiju, halucinācijas, letarģiju, atmiņas traucējumus, nemieru, miega traucējumus un miegainību.

<sup>4</sup> Motorā disfunkcija ietver disgrāfiju, disfoniju, gaitas traucējumus, muskuļu spazmas, muskuļu vājumu un trīci.

<sup>5</sup> Sensora neiropātija ietver dizestēziju, hipoestēziju, mutes dobuma hipoestēziju, neiralģiju, perifēru sensoru neiropātiju, išiasu un vestibulāru neironītu.

<sup>6</sup> Aizdusa ietver akūtu elpošanas mazspēju, aizdusu, aizdusu pie fiziskas slodzes, elpošanas mazspēju un tahipnoju.

<sup>7</sup> Disgeizija ietver ageiziju, disgeiziju, hipogeiziju un garšas sajūtas traucējumus.

<sup>8</sup> Stomatīts ietver heilītu, glosītu, glosodīniju, čūlas mutes dobumā, nepatīkamu sajūtu mutē, mutes gļotādas apsārtumu, sāpes mutes dobumā, stomatītu, mēles pietūkumu, nepatīkamu sajūtu mēlē, mēles apsārtumu, mēles tūsku un čūlas uz mēles.

<sup>9</sup> Kseroze ietver sausas acis, sausu ādu un kserozi.

<sup>10</sup> Tūska ietver šķidrums aizturi, smaganu pietūkumu, hipervolemiju, locītavu pietūkumu, lūpu pietūkumu, tūsku, perifēru tūsku, periorbitālu tūsku, perifēru pietūkumu un pietūkumu.

<sup>11</sup> Reakcija injekcijas vietā ietver nepatīkamu sajūtu injekcijas vietā, apsārtumu injekcijas vietā, asiņošanu injekcijas vietā, iekaisumu injekcijas vietā, kairinājumu injekcijas vietā, sabiezējumu injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā un reakciju injekcijas vietā.

<sup>12</sup> Paaugstināts transamināžu līmenis ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni un paaugstinātu transamināžu līmeni.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Citokīnu atbrīvošanās sindroms*

Pētījumā MonumenTAL-1 (N=339) CRS radās 77 % pacientu. Vairumā gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes CRS, 3. pakāpes traucējumi radās 1,5 % pacientu. Trīsdesmit vienam procentam (31 %) pacientu bija vairāk nekā viena CRS epizode. Lielākā daļa epizožu radās devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē pēc 0,01 mg/kg devas (29 %), 0,06 mg/kg devas (44 %), 0,3 mg/kg devas (pacientiem, kuri devu saņēma reizi divās nedēļās [ik pēc 2 nedēļām]; 33 %) vai sākotnējās terapeitiskās devas (0,4 mg/kg [30 %] vai 0,8 mg/kg [12 %]) ievadīšanas. Mazāk nekā 4 % CRS epizožu radās, sākot ar 5. nedēļu; visi traucējumi atbilda 1. pakāpei. Laika līdz CRS sākumam mediāna bija 27 stundas kopš pēdējās devas ievadīšanas, 91 % gadījumu epizode sākās 48 stundu laikā kopš pēdējās devas ievadīšanas, un ilguma mediāna bija 17 stundas. Tocilizumabs, kortikosteroīdi un tocilizumabs kombinācijā ar kortikosteroīdiem CRS ārstēšanai tika lietoti attiecīgi 39 %, 5 % un 3,5 % CRS epizožu. CRS klīniskās pazīmes un simptomi var būt šādi, bet ne tikai: paaugstināta ķermeņa temperatūra (76 %), hipotensija (15 %), drebuļi (12 %), hipoksija (7 %), galvassāpes (4,7 %), tahikardija (5 %) un paaugstināts transamināžu (aspartāta aminotransferāzes [1,5 %] un alanīna aminotransferāzes [0,9 %]) līmenis.

### *Neiroloģiskā toksicitāte*

Pētījumā MonumenTAL-1 (N=339) par neiroloģiskās toksicitātes gadījumiem tika ziņots 29 % pacientu, kuri saņem TALVEY. Neiroloģiskās toksicitātes izpausmes bija 1. pakāpes (17 %), 2. pakāpes (11 %), 3. pakāpes (2,3 %) vai 4. pakāpes (0,3 %). Visbiežāk ziņotā neiroloģiskās toksicitātes izpausme bija galvassāpes (9 %).

Informācija par ICANS pētījumā MonumenTAL-1 tika apkopota tikai 2. fāzē. No 265 otrajā fāzē iekļautajiem pacientiem ICANS radās 9,8 % (n=26) pacientu. Vairumā gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes ICANS, 3. un 4. pakāpes traucējumi radās 2,3 % pacientu. ICANS klīniskās izpausmes, par kurām tika ziņots visbiežāk, bija apjukums (3,8 %), dezorientācija (1,9 %), miegainība (1,9 %) un samaņas nomākums (1,9 %). Sešdesmit astoņos procentos (68 %) gadījumu tas radās vienlaicīgi ar CRS (CRS laikā vai 7 dienu laikā pēc CRS izzušanas). Trim procentiem (3 %) pacientu bija vairāk nekā viena

ICANS epizode. Turklāt pētījumā MonumenTAL-1 tika ziņots par vienu letālu ICANS epizodi. Lielākajai daļai pacientu ICANS radās devas pakāpeniskas palielināšanas fāzē pēc 0,01 mg/kg devas, 0,06 mg/kg devas vai sākotnējās terapeitiskās devas (0,4 mg/kg un 0,8 mg/kg) ievadīšanas (pa 3 % katrā gadījumā). Laika līdz ICANS sākumam mediāna bija 28 stundas kopš pēdējās devas ievadīšanas, 68 % gadījumu epizode sākās 48 stundu laikā kopš pēdējās devas ievadīšanas, 32 % gadījumu epizodes sākās pēc 48 stundām, un ICANS ilguma mediāna bija 9 stundas.

#### *Toksicitātes izpausmes mutes dobumā*

Pētījumā MonumenTAL-1 (N=339) septiņdesmit astoņiem procentiem (78 %) pacientu bija 1. vai 2. pakāpes traucējumi, bet 3. pakāpes traucējumi radās 2 % pacientu. Ir ziņots par tādām toksicitātes izpausmēm mutes dobumā kā disgeizija, mutes sausums, disfāģija un stomatīts.

#### *Nopietnas infekcijas*

Pētījumā MonumenTAL-1 (N=339) 3. vai 4. pakāpes infekcijas radās 19 % pacientu; letālas infekcijas radās 1,5 % pacientu - Covid-19 pneimonija, sēnīšu sepse, infekcija un septisks šoks. Visbiežāk ( $\geq 2$  %) ziņotā 3. vai 4. pakāpes infekcija bija pneimonija. Febrila neitropēnija tika novērota 1 % pacientu, 1,2 % pacientu radās nopietna febrila neitropēnija. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Hipogammaglobulinēmija*

Pēc terapijas sākuma par IgG vērtībām, kas mazākas par 500 mg/dl un atbilst hipogammaglobulinēmijai, ir ziņots 64 % pacientu, kuri ārstēti ar talkvetamabu pēc 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā shēmas, 66 % pacientu, lietojot 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās, un 71 % pacientu, kuram iepriekš veikta T šūnu redirekcijas terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Ādas reakcijas*

Pētījumā MonumenTAL-1 (N=339) izsitumi vairumā gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes, 3. pakāpes notikumi radās 3,5 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim pēc pirmās zāļu devas ievadīšanas izsitumiem bija 22 dienas. Vairumā gadījumu ar izsitumiem nesaisītas toksicitātes izpausmes uz ādas bija 1. vai 2. pakāpes, 3. pakāpes nieze radās 0,3 % pacientu. Nagu bojājumi radās 56 % pacientu un bija 1. vai 2. pakāpes. Norādījumus par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

#### Simptomi un pazīmes

Talkvetamaba maksimālā panesamā deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos ir lietotas devas līdz 1,2 mg/kg ik pēc 2 nedēļām un 1,6 mg/kg vienu reizi mēnesī.

#### Terapija

Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

## 5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: **vēl nav piešķirts**

#### Darbības mehānisms

Talkvetamabs ir imūnglobulīna G4 prolīna, alanīna, alanīna (IgG4 PAA) bispecifiska antiViela, kas vērsta pret GPRC5D un CD3 receptoriem uz T šūnām.

Talkvetamabs veicina T šūnu mediētu citotoksicitāti, piesaistot GPRC5D ekspresējošām šūnām CD3 ekspresējošas T šūnas. Tā rezultātā notiek T šūnu aktivizācija un tiek inducēta tai sekojoša GPRC5D ekspresējošo šūnu līze, ko mediē sekretētais perforīns un dažādi granzīmi, kas glabājas citotoksisko T šūnu sekretorajos pūslīšos. Ņemot vērā GPRC5D ekspresiju uz plazmas šūnu virsmas un minimālu ekspresiju vai tās neesamību uz B šūnām un B šūnu prekursoriem, talkvetamabs īpaši vēršas pret multiplās mielomas šūnām.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Talkvetamaba terapijas pirmā mēneša laikā tika novērota T šūnu aktivizācija un pārsadale un seruma citokīnu indukcija.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

TALVEY monoterapijas efektivitāte tika vērtēta pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu vienas grupas, atklātā, daudzcentru pētījumā MonumenTAL-1. Pētījumā bija iekļauti pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz trīs terapijas līdzekļus, tai skaitā proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 monoklonālu antivielu. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekšējo 3 mēnešu laikā bija veikta T šūnu redirekcijas terapija, iepriekš saistībā ar T šūnu redirekcijas terapiju ir bijis 3. vai augstākas pakāpes CRS, pēdējo 6 mēnešu laikā bija veikta allogēna cilmes šūnu transplantācija, autologo cilmes šūnu transplantācija pēdējo 3 mēnešu laikā, insults vai krampji pēdējo 6 mēnešu laikā, multiplā mieloma ir skārusi CNS vai ir klīniskas pazīmes, kas liecina, ka multiplā mieloma ir skārusi mīksto smadzeņu apvalkus, plazmas šūnu leikoze, aktīva vai anamnēzē dokumentēta autoimūna slimība, izņemot vitiligo, izžudis bērniības atopiskais dermatīts, POEMS sindroms, primāra vieglo ķēžu amiloidoze un iepriekš bijusi Greivsa slimība, kas saskaņā ar klīniskiem simptomiem un laboratorisko analīžu rezultātiem ir bijusi eutireoīda.

Pacienti saņēma TALVEY 0,4 mg/kg subkutāni vienu reizi nedēļā, pēc tam, kad terapijas pirmajā nedēļā bija lietotas divas pakāpeniski palielinātas devas (0,01 un 0,06 mg/kg), vai TALVEY 0,8 mg/kg subkutāni reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) pēc tam, kad bija saņemtas trīs pakāpeniski palielinātas devas (0,01, 0,06 un 0,3 mg/kg), līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. pakāpeniskas devas palielināšanas fāzē pacienti tika hospitalizēti, lai veiktu kontroli vismaz 48 stundas pēc katras TALVEY devas ievadīšanas.

143 pacientiem, kuri tika ārstēti ar TALVEY pa 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā un iepriekš nebija pakļauti T šūnu redirekcijas terapijai, vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons: 46–86 gadi); 55% bija vīrieši; 90 % bija baltās rases pārstāvji un 8 % bija melnādainie vai afroamerikāņi. Pacientu iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna bija 5 (diapazons: 2-13), un 78 % pacientu iepriekš bija veikta autologa cilmes šūnu transplantācija (ACŠT). Deviņdesmit četri procenti (94 %) pacientu bija refraktāri pret pēdējo lietoto terapiju un 74 % bija refraktāri pret PI imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielu. No 132 pacientiem, par kuriem bija pieejami sākotnējie citoģenētiskie dati, augsta riska citoģenētiskie faktori (t(4:14), t(14:16), un/vai del(17p) esamība) bija 31 % pacientu. Divdesmit trim procentiem (23 %) pacientu bija esktramedulāras plazmacitomas.

No 145 pacientiem, kuri tika ārstēti ar TALVEY pa 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) un iepriekš nebija pakļauti T šūnu redirekcijas terapijai [vecuma mediāna 67 gadi (diapazons: 38 –

84 gadi)], 57 % bija vīrieši; 86 % bija baltās rases pārstāvji un 6 % bija melnādainie vai afroamerikāņi. Pacientu iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna bija 5 (diapazons: 2-17), un 79 % pacientu iepriekš bija veikta autologa cilmes šūnu transplantācija (ACST). Devīdesmit četri procenti (94 %) pacientu bija refraktāri pret pēdējo lietoto terapiju un 69 % bija refraktāri pret proteāzes inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielu. No 128 pacientiem, par kuriem bija pieejami sākotnējie citoģenētiskie dati, augsta riska citoģenētiskie faktori (t(4:14), t(14:16), un/vai del(17p) esamība) bija 29 % pacientu. Divdesmit sešiem procentiem (26 %) pacientu bija ekstramedulāras plazmacitomas.

Efektivitātes rezultāti tika noteikti, pamatojoties uz kopējo atbildes reakcijas rādītāju Neatkarīgas pārskata komitejas vērtējumā atbilstoši IMWG kritērijiem. Novērošanas ilguma mediāna pacientiem, kuri saņēma TALVEY 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā, bija 18,8 mēneši; aprēķināts, ka 51,5 % pacientu ar atbildes reakciju tā saglabājās vismaz 9 mēnešus.

**8. tabula. Pētījuma MMY1001 (MonumenTAL-1) efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri saņēma TALVEY 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā**

	<b>0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā<sup>a</sup> (N=143)</b>
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)</b>	106 (74,1 %)
95 % TI (%)	(66,1; 81,1)
Stingriem kritērijiem atbilstoša pilnīga atbildes reakcija ( <i>stringent complete response, sCR</i> )	23,8 %
Pilnīga atbildes reakcija ( <i>complete response, CR</i> )	9,8 %
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija ( <i>very good partial response, VGPR</i> )	25,9 %
Daļēja atbildes reakcija ( <i>partial response, PR</i> )	14,7 %
<b>Atbildes reakcijas ilgums (<i>duration of response, DOR</i>)</b>	
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	106
DOR mediāna (95 % TI) (mēneši)	9,5 (6,7; 13,3)
<b>Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai</b>	
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	106
Mediāna (diapazons) (mēneši)	1,2 (0,2; 10,9)
<b>MRD negativitātes rādītājs<sup>a</sup></b>	
MRD negativitātes rādītājs visiem ārstētajiem pacientiem, n (%)	44 (30,8 %)
95 % TI (%)	(23,3; 39,0)
MRD negativitātes rādītājs <sup>b</sup> pacientiem, kuriem tiek sasniegta CR vai sCR	
Pacientu, kam ir CR vai labāks iznākums, skaits	N=48
MRD negativitātes rādītājs, n (%)	26 (54,2 %)
95 % TI (%)	(39,2; 68,6)

TI=ticamības intervāls; MRD=minimāla atlieku slimība (*minimal residual disease*)

<sup>a</sup> MRD negativitātes rādītājs ir definēts kā tādu dalībnieku īpatsvars, kuriem jebkurā laika brīdī pēc sākotnējās devas lietošanas un pirms slimības progresēšanas (SP) vai turpmākas pretmielomas terapijas ir panākts negatīvas MRD statuss ( $10^{-5}$ ).

<sup>b</sup> Vērtēti tiek ņemti tikai MRD novērtējumi (testēšanas robežvērtība  $10^{-5}$ ) 3 mēnešu laikā pēc CR/sCR panākšanas, līdz nāvei/progresēšanai/turpmākai terapijai (izņemot).

Novērošanas ilguma mediāna pacientiem, kuri saņēma TALVEY 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās, bija 12,7 mēneši; aprēķināts, ka 76,3 % pacientu ar atbildes reakciju tā saglabājās vismaz 9 mēnešus.

**9. tabula. Pētījuma MMY1001 (MonumenTAL-1) efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri saņēma TALVEY 0,8 mg/kg vienu reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām)**

	<b>0,8 mg/kg vienu reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām)<sup>a</sup> (N=145)</b>
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)</b>	104 (71,7 %)
95 % TI (%)	(63,7; 78,9)
Stingriem kritērijiem atbilstoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	29,7 %

Pilnīga atbildes reakcija (CR)	9,0 %
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	22,1 %
Daļēja atbildes reakcija (PR)	11,0 %
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR)</b>	
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	104
DOR mediāna (95 % TI) (mēneši)	NN (13,0; NN)
<b>Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai</b>	
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	104
Mediāna (diapazons) (mēneši)	1,3 (0,2; 9,2)
<b>MRD negativitātes rādītājs<sup>a</sup></b>	
MRD negativitātes rādītājs visiem ārstētajiem pacientiem, n (%)	43 (29,7 %)
95 % TI (%)	(22,4; 37,8)
MRD negativitātes rādītājs <sup>b</sup> pacientiem, kuriem tiek sasniegta CR vai sCR	
Pacientu, kam ir CR vai labāks iznākums, skaits	N=56
MRD negativitātes rādītājs, n (%)	24 (42,9 %)
95 % TI (%)	(29,7; 56,8)

TI=ticamības intervāls; MRD=minimāla atlieku slimība (*minimal residual disease*); NN=nav novērtējams

<sup>a</sup> MRD negativitātes rādītājs ir definēts kā tādu dalībnieku īpatsvars, kuriem jebkurā laika brīdī pēc sākotnējās devas lietošanas un pirms slimības progresēšanas (SP) vai turpmākas pretmielomas terapijas ir panākts negatīvas MRD statuss ( $10^{-3}$ ).

<sup>b</sup> Vērā tiek ņemti tikai MRD novērtējumi (testēšanas robežvērtība  $10^{-3}$ ) 3 mēnešu laikā pēc CR/sCR panākšanas, līdz nāvei/progresēšanai/turpmākai terapijai (izņemot).

ORR rezultāti iepriekš definētajās apakšgrupās bija konsekventi, tai skaitā attiecībā uz iepriekš lietoto terapijas līniju skaitu, nejutību pret iepriekšējo terapiju un citogēnētisko risku pētījuma sākumā.

### Imunogenitāte

Pētījumā MonumenTAL-1 attiecībā uz antivielu pret talkvetamabu veidošanos ir vērtēti 1328 pacienti, kuri monoterapijā subkutāni saņēma 0,4 mg/kg talkvetamaba reizi nedēļā vai 0,8 mg/kg ik pēc divām nedēļām ar iepriekšēju T šūnu redirekcijas terapiju vai bez tās. Pēc ārstēšanas ar reizi nedēļā ievadītu 0,4 mg/kg devu vai vienu reizi divās nedēļās (ik pēc divām nedēļām) ievadītu 0,8 mg/kg devu antivielas pret talkvetamabu bija izveidojušās 106 no 328 pacientiem (32,3 %).

Tā kā personu, kam ir antivielas pret talkvetamabu (*anti-talquetamab antibody*, ADA), skaits ir ierobežots un nav informācijas par neitralizējošām ADA, izdarīt nepārprotamus secinājumus par neitralizējošo ADA ietekmi uz klīniskiem rādītājiem nav iespējams.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus TALVEY visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Deva 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā

Pēc subkutānas ievadīšanas devas diapazonā no 0,005 līdz 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (0,0125-2 reizes lielāka deva par ieteicamo devu 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā) talkvetamaba farmakokinētika bija aptuveni proporcionāla devai. Vidējā uzkrāšanās attiecība starp 1. un 7. vienu reizi nedēļā ievadāmo talkvetamaba 0,4 mg/kg devu bija attiecīgi 3,9 un 4,5 reizes  $C_{max}$  un  $AUC_{tau}$ .

Talkvetamaba farmakokinētikas rādītāji pēc 1. un 7. ieteicamās vienu reizi nedēļā ievadāmās 0,4 mg/kg devas ir norādīti 10. tabulā.

**10. tabula. Talkvetamaba farmakokinētikas rādītāji pēc pirmās un septītās ieteicamās vienu reizi nedēļā ievadāmās devas (0,4 mg/kg) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu pētījumā MonumenTAL-1**

Farmakokinētiskie rādītāji	Pirmā deva 0,4 mg/kg	Septītā deva 0,4 mg/kg
T <sub>max</sub> (dienas)	2,93 (0,98 - 7,75) (n=21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n=13)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1568 ± 1185 (n=21)	3799 ± 2411 (n=13)
C <sub>trough</sub> (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2548 ± 1308 (n=13)
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T<sub>max</sub> = laiks līdz C<sub>max</sub> sasniegšanai; C<sub>max</sub> = maksimālā novērotā talkvetamaba koncentrācija serumā; C<sub>trough</sub> = talkvetamaba koncentrācija serumā, kas novērota pirms nākamās devas lietošanas; AUC<sub>tau</sub> = laukums zem koncentrācijas un laika līknes, zāles lietojot vienu reizi nedēļā. Datiem ir norādīta vidējā vērtība ± standarta novirze, izņemot T<sub>max</sub>, kam ir norādīta mediāna (minimums-maksimums).

#### Deva 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās

Pēc subkutānas ievadīšanas devas diapazonā no 0,8 mg/kg līdz 1,2 mg/kg reizi divās nedēļās (1,0-1,5 reizes lielāka deva par ieteicamo devu 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās) talkvetamaba farmakokinētika bija aptuveni proporcionāla devai. Vidējā uzkrāšanās attiecība starp 1. un 5. reizi divās nedēļās ievadāmo talkvetamaba 0,8 mg/kg devu bija attiecīgi 2,3 un 2,2 reizes C<sub>max</sub> un AUC<sub>tau</sub>.

Talkvetamaba farmakokinētikas rādītāji pēc 1. un 5. ieteicamās reizi divās nedēļās ievadāmās uzturošās 0,8 mg/kg devas ir norādīti 11. tabulā.

**11. tabula. Talkvetamaba farmakokinētikas rādītāji pēc pirmās un piektās ieteicamās reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) ievadāmās devas (0,8 mg/kg) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu pētījumā MonumenTAL-1**

Farmakokinētiskie rādītāji	Pirmā deva 0,8 mg/kg	Piektā deva 0,8 mg/kg
T <sub>max</sub> (dienas)	2,83 (1,68 - 13,98) (n=33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n=19)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2507 ± 1568 (n=33)	4161 ± 2021 (n=19)
C <sub>trough</sub> (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1 831 ± 841 (n=17)
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T<sub>max</sub> = laiks līdz C<sub>max</sub> sasniegšanai; C<sub>max</sub> = maksimālā novērotā talkvetamaba koncentrācija serumā; C<sub>trough</sub> = talkvetamaba koncentrācija serumā, kas novērota pirms nākamās devas lietošanas; AUC<sub>tau</sub> = laukums zem koncentrācijas un laika līknes, zāles lietojot reizi divās nedēļās. Datiem ir norādīta vidējā vērtība ± standarta novirze, izņemot T<sub>max</sub>, kam ir norādīta mediāna (minimums-maksimums).

#### Uzsūkšanās

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti ar populācijas farmakokinētikas modeli, talkvetamaba raksturīgā biopieejamība pēc subkutānas ievadīšanas salīdzinājumā ar intravenozu ievadīšanu bija 62 %.

Lietojot pa 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā, talkvetamaba T<sub>max</sub> mediāna (diapazons) pēc 1. un 7. terapeitiskās devas ievadīšanas bija attiecīgi 3 (1-8) dienas un 2 (1-6) dienas.

Lietojot pa 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām), talkvetamaba T<sub>max</sub> mediāna (diapazons) pēc 1. un 5. terapeitiskās devas ievadīšanas bija attiecīgi 3 (2-14) dienas un 3 (1-8) dienas.

## Izkliede

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti ar populācijas farmakokinētikas modeli, raksturīgais izkļedes tilpums bija 4,3 l (22 % CV [variāciju koeficients]) centrālajam nodalījumam un 5,8 l (83 % CV) perifērajam nodalījumam.

## Eliminācija

Talkvetamabam bija gan lineārs no laika neatkarīgs, gan no laika atkarīgs klīrenss. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti ar populācijas farmakokinētikas modeli, un *post hoc* parametriem dalībniekiem, kuri saņēma s.c. devas (N=392), kopējā klīrensa mediāna ir 1,64 l dienā terapijas sākumā un 0,80 l dienā līdzsvara stāvoklī. No laika atkarīgais klīrenss veidoja 48,8 % no kopējā klīrensa terapijas sākumā un pēc tam aptuveni 16. nedēļā eksponenciāli samazinājās līdz < 5 %. Koncentrācijas un laika profils 16. nedēļā sasniegtu 90 % no līdzsvara koncentrācijas, izmantojot gan 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā, gan 0,8 mg/kg reizi divās nedēļās shēmas. Terminālās fāzes pusperioda mediāna bija 7,56 dienas terapijas sākumā un 12,2 dienas līdzsvara koncentrācijā.

## Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas analīzē bija iekļauti 86 % baltās rases pārstāvju (n=424), 9 % melnās rases pārstāvju (n=43), 2,2 % aziātu (n=11) un 2,8 % citu rasu pārstāvju (n=14). Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, rase vai etniskā izcelsme, dzimums un ķermeņa masa (diapazons: no 40 līdz 143 kg) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz talkvetamaba farmakokinētiku.

## *Pediātriskā populācija*

TALVEY farmakokinētika, lietojot 17 gadus veciem un jaunākiem pediātriskiem pacientiem, nav pētīta.

## *Gados vecāki cilvēki*

Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti liecina, ka vecums (33-86 gadi) neietekmē talkvetamaba farmakokinētiku. Bija pieejami tikai ierobežoti dati par ≥ 85 gadus veciem pacientiem (skatīt 12. tabulu).

**12. tabula. Gados vecāku pētāmo personu īpatsvars talkvetamaba farmakokinētikas (FK) pētījumos**

	<b>Vecums 65-74 gadi (gados vecāku pētāmo personu skaits / kopējais skaits)</b>	<b>Vecums 75-84 gadi (gados vecāku pētāmo personu skaits / kopējais skaits)</b>	<b>Vecums 85+ gadi (gados vecāku pētāmo personu skaits / kopējais skaits)</b>
FK pētījumi	181/492	73/492	1/492

## *Nieru darbības traucējumi*

Specifiski talkvetamaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti liecina, ka viegli ( $60 \text{ ml/min} \leq$  absolūtais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 90 ml/min) vai vidēji smagi ( $30 \text{ ml/min} \leq$  absolūtais GFĀ < 60 ml/min) nieru darbības traucējumi nerada būtisku ietekmi uz talkvetamaba farmakokinētiku. Dati pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

## *Aknu darbības traucējumi*

Specifiski talkvetamaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Izmantojot NCI klasifikāciju, populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti liecina, ka viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns > 1–1,5 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) un jebkāds aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis vai kopējais bilirubīns ≤ NAR un ASAT > NAR) neradīja būtisku ietekmi uz talkvetamaba farmakokinētiku. Ir pieejami ierobežoti dati par diviem

dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, bet dati par dalībniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Modeļmolekulas panesamība vispārējās toksicitātes pētījumos krabjēdājiem makakiem bija laba, bet šo pētījumu, kas veikti ar veselīgiem pērtiņiem, rezultātu attiecināmība uz multiplās mielomas slimniekiem ir ierobežota.

#### Kancerogenitāte un mutagenitāte

Pētījumi talkvetamaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciāla novērtēšanai nav veikti.

#### Reproduktīvā toksicitāte un fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem talkvetamaba ietekmes uz reproduktīvo funkciju un augļa attīstību novērtēšanai nav veikti. Pētījumi talkvetamaba ietekmes uz fertilitāti novērtēšanai nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

EDTA dinātrija sāls dihidrāts  
Ledus etiķskābe  
Polisorbāts 20  
Nātrija acetāta trihidrāts  
Saharoze  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

2 gadi

#### Sagatavota šļirce

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām 2–8 °C temperatūrā un pēc tam līdz 24 stundām 15–30°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2-8°C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Iznīcināt, ja zāles vairāk nekā 24 stundas uzglabātas ledusskapī vai vairāk nekā 24 stundas atradušās apkārtējās vides temperatūrā.

Sagatavotā šļirce jāglabā, sargājot no gaismas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).  
Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

### TALVEY 2 mg/ml šķīdums injekcijām

1,5 ml šķīduma injekcijām ar 3 mg talkvetamaba 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija plombējumu un gaiši zaļu atvāzamu vāciņu.

Iepakojumā ir 1 flakons.

### TALVEY 40 mg/ml šķīdums injekcijām

1 ml šķīduma injekcijām ar 40 mg talkvetamaba 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni, alumīnija plombējumu un violetu atvāzamu vāciņu.

Iepakojumā ir 1 flakons.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

TALVEY flakoni tiek piegādāti kā lietošanai gatavs šķīdums injekcijām, kas pirms ievadīšanas nav jāatšķaida.

Lai nodrošinātu ārstēšanai nepieciešamo devu, TALVEY flakonus ar dažādu zāļu koncentrāciju nedrīkst kombinēt.

Sagatavojot un ievadot TALVEY, jāievēro aseptikas noteikumi.

### TALVEY sagatavošana

- Informāciju par TALVEY sagatavošanu skatīt turpmāk atsauces tabulās.
  - Izmantojiet 13. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,01 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot TALVEY 2 mg/ml flakonu.

**13. tabula. Deva 0,01 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot TALVEY 2 mg/ml flakonu**

	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Injekcijas tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 1,5 ml)</b>
<b>Deva 0,01 mg/kg</b>	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	

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapaļotu injicējamo tilpumu (ml)

- Izmantojiet 14. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,06 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot TALVEY 2 mg/ml flakonu.

**14. tabula. Deva 0,06 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot TALVEY 2 mg/ml flakonu**

Deva 0,06 mg/kg	Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva <sup>a</sup> (mg)	Injekcijas tilpums (ml)	Flakonu skaits (1 flakons = 1,5 ml)
		35-39	2,2	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

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapaļotu injicējamo tilpumu (ml)

- Izmantojiet 15. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,4 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot TALVEY 40 mg/ml flakonu.

**15. tabula. Deva 0,4 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot TALVEY 40 mg/ml flakonu**

Deva 0,4 mg/kg	Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva <sup>a</sup> (mg)	Injekcijas tilpums (ml)	Flakonu skaits (1 flakons = 1,0 ml)
		35-39	14,8	0,37
	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

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapaļotu injicējamo tilpumu (ml)

- Izmantojiet 16. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,8 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot TALVEY 40 mg/ml flakonu.

**16. tabula. Deva 0,8 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot TALVEY 40 mg/ml flakonu**

	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Injekcijas tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 1,0 ml)</b>
<b>Deva 0,8 mg/kg</b>	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	

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapaļotu injicējamo tilpumu (ml)

- Pārbaudiet, vai TALVEY šķīdums injekcijām ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai tajā ir svešas daļiņas.
- Izņemiet atbilstošā stipruma TALVEY flakonu no ledusskapja (2-8°C) un ļaujiet tam sasilt līdz apkārtējās vides temperatūrai (15-30°C) vismaz 15 minūtes. Nesildiet TALVEY flakonu nekādā citā veidā.
- Kad temperatūra ir izlīdzinājusies, maigi pagroziet flakonu aptuveni 10 sekundes, lai samaisītu tā saturu. Nekratīt.
- Izmantojot pārnesšanas adatu, atbilstoša izmēra šļircē ievelciet no flakona(-iem) nepieciešamo TALVEY injekcijas tilpumu.
  - Katras injekcijas tilpums nedrīkst pārsniegt 2,0 ml. Devas, kuru ievadīšanai nepieciešami vairāk nekā 2,0 ml zāļu, sadaliet vienādi vairākās šļircēs.
- TALVEY ir saderīgs ar nerūsējošā tērauda injekcijas adatām un polipropilēna vai polikarbonāta šļirču materiālu.
- Nomainiet pārneses adatu ar atbilstoša izmēra injekciju adatu.
- Ja sagatavotā šļirce tiek glabāta ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šķīdumam sasilt līdz apkārtējās vides temperatūrai.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 21. augusts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā TALVEY tirgo, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu lietot talkvetamabu, būtu pieejama/izsniegta pacienta kartīte, kurā būs sniegta informācija un skaidrojums pacientiem par CRS un neiroloģiskās toksicitātes,

tostarp ICANS, risku. Pacienta kartītē ir iekļauts arī brīdinājums pacientu ārstējošiem veselības aprūpes speciālistiem par to, ka pacients saņem talkvetamabu.

Pacienta kartītē būs iekļauta šāda būtiska informācija:

- CRS un neiroloģiskas toksicitātes, tostarp ICANS, galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- informācija par situācijām, kad CRS vai neiroloģiskas toksicitātes, tostarp ICANS, pazīmju un simptomu rašanās gadījumā steidzami jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista vai neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestā;
- atgādinājums, ka pacientiem 48 stundas pēc katras no pirmo 3 pakāpeniskas devas palielināšanas shēmas devas ievadīšanas jāpaliek veselības aprūpes iestādes tuvumā;
- zāles nozīmējušā ārsta kontaktinformācija.

#### Veselības aprūpes speciālistus (VAS) izglītojošā programma

Pirms talkvetamaba laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam ar attiecīgās valsts kompetento iestādi jāaskaņo mācību materiāla saturs un formāts.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tirdzniecībā ir pieejams talkvetamabs, visi VAS, kas varētu nozīmēt vai ievadīt talkvetamabu, būtu saņēmuši medicīniskus izglītojošus materiālus, lai:

- informētu par neiroloģiskās toksicitātes, tostarp ICANS, risku un ieteikumiem, kas palīdz mazināt risku, arī informāciju par pacientiem, kuri ārstēti ar talkvetamabu, novēroto minēto parādību sastopamību, smagumu un laiku līdz to sākšanās brīdim;
- palīdzētu atklāt neiroloģiskās toksicitātes izpausmes, arī ICANS;
- palīdzētu novērst neiroloģiskās toksicitātes izpausmes, arī ICANS;
- palīdzētu uzraudzīt pacientus attiecībā uz neiroloģiskās toksicitātes izpausmēm, arī ICANS;
- nodrošinātu, ka adekvāti un pareizi tiek paziņots par nevēlamajām blakusparādībām.

#### **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14.a panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai apstiprinātu monoterapijai indicēta talkvetamaba efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušus recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas pacientus, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz trīs terapijas līdzekļus, tai skaitā imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un CD38 antivielas, un kuriem ir novērota slimības progresēšana pēdējās terapijas laikā vai pēc tās, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniegs rezultātus, kas iegūti, randomizētā 3. fāzes pētījumā 64407564MMY3002, talkvetamaba s.c. lietošanu kombinācijā ar daratumumaba s.c. lietošanu un pomalidomīda lietošanu (Tal-DP shēmu) vai talkvetamaba s.c. lietošanu kombinācijā ar daratumumaba s.c. lietošanu (Tal-D shēmu) salīdzinot ar daratumumaba s.c. lietošanu kombinācijā ar pomalidomīda un deksametazona lietošanu (DPD shēmu) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu.	2027. gada aprīlis
Lai precīzāk raksturotu ilgtermiņa drošumu pētāmajām personām ar multiplo mielomu, kuri iepriekš ārstēti ar $\geq 3$ terapijas līnijām, tai skaitā imūnmodulējošu līdzekli, PI un CD38 antivielām, un kurām pēdējās terapijas laikā vai pēc tās ir novērota slimības progresēšana, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz atjaunināts pirmā ar cilvēkiem notikušā nemaskētā humanizētās dubultspecifiskās GPRC5D x CD3 antivielas talkvetamaba devu palielināšanas 1./2. fāzes pētījuma	2025. gada aprīlis

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
64407564MMY1001 drošuma ziņojums par pētāmajām personām ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu.	

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE (2 mg/ml)**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TALVEY 2 mg/ml šķīdums injekcijām  
*talquetamabum*

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 1,5 ml flakons satur 3 mg talkvetamaba (2 mg/ml).

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, saharoze, ūdens injekcijām.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām  
3 mg/1,5 ml  
1 flakons

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1748/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS (2 mg/ml)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

TALVEY 2 mg/ml injekcija  
*talquetamabum*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3 mg/1,5 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE (40 mg/ml)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TALVEY 40 mg/ml šķīdums injekcijām  
*talquetamabum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens 1 ml flakons satur 40 mg talkvetamaba (40 mg/ml)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: EDTA dinātrija sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, saharoze, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
40 mg/1 ml  
1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1748/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS (40 mg/ml)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

40 mg/1 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Talvey 2 mg/ml šķīdums injekcijām Talvey 40 mg/ml šķīdums injekcijām *talquetamabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Talvey un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Talvey ievadīšanas
3. Kā Talvey ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Talvey
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Talvey un kādam nolūkam to lieto

Talvey ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu talkvetamabu. Talkvetamabs ir anti-veida – noteikta veida olbaltumviela, kas Jūsu organismā atpazīst specifiskas mērķstruktūras un saistās ar tām. Tas ir izstrādāts tā, lai saistītos ar olbaltumvielu GPRC5D (ar G olbaltumvielu sapārotu receptoru C saimes 5. grupas D locekli), kas ir atklāta multiplās mielomas vēža šūnās, un ar T šūnu (noteikta veida asins balto šūnu) CD3 olbaltumvielu. T šūnas ir organisma dabiskās aizsargsistēmas daļa, un tās palīdz organismam aizsargāties pret infekcijām. Tās var arī iznīcināt vēža šūnas. Kad šīs zāles ir saistījušās ar minētajām šūnām, tās saved kopā vēža šūnas un T šūnas. Tas palīdz T šūnām iznīcināt daudzas multiplās mielomas vēža šūnas.

Talvey tiek lietots pieaugušajiem multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai. Tas tiek lietots pacientiem, kuri jau ir saņēmuši vismaz trīs cita veida ārstēšanas līdzekļus, kas nav iedarbojušies vai ir pārtraukuši iedarboties.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Talvey ievadīšanas

**Jums nedrīkst ievadīt Talvey šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret talkvetamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet Talvey, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Talvey ievadīšanas.

#### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Talvey ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

#### Nopietnas blakusparādības

Pēc tam, kad būsiet uzsācis Talvey lietošanu, var rasties nopietnas blakusparādības. Ja tās ir radušās, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, jo to dēļ var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība.

## **Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas kāds no turpmāk minētajiem traucējumiem:**

- stāvokļa, kas tiek saukts par citokīnu atbrīvošanās sindromu (*cytokine release syndrome, CRS*), pazīmes. CRS ir nopietna imūnās sistēmas reakcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, zems asinsspiediens, drebuļi, apgrūtināta elpošana, nespēks, galvassāpes, ātra sirdsdarbība un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- ietekme uz Jūsu nervu sistēmu. Simptomi ir apjukuma sajūta, dezorientācijas sajūta, miegainība, modrības samazināšanās, lēna vai apgrūtināta domāšana, traucēta domāšana vai vājāka apziņa, apjukums, runas traucējumi un runas nesaprašana. Dažas no tām var būt nopietnas imūnās sistēmas reakcijas, kas tiek saukta par neirotoksicitātes sindromu, kas saistīts ar imūnās sistēmas efektoršūnām (ICANS), pazīmes;
- patoloģijas mutes dobumā, piemēram, garšas sajūtas zudums, mutes sausums, apgrūtināta rīšana un mutes dobuma gļotādas iekaisums;
- ādas patoloģijas, piemēram, izsitumi, apsārtums un nagu bojājumi;
- karstuma sajūta, drudzis, drebuļi vai trīce, rīkles iekaisums vai čūlas mutē, kas var liecināt par infekciju.

### Talvey un vakcīnas

Ja nesen esat vakcinēts vai ja Jums ir plānota vakcinācija, pirms Talvey ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Šo zāļu lietošanas laikā Jūsu imūnsistēma (organisma dabiskā aizsargsistēma) var nepietiekami reaģēt uz vakcinēšanu.

Jūs nedrīkstat saņemt dzīvas vakcīnas (noteikta veida vakcīnas) vismaz četras nedēļas pirms tam, kad tiek uzsākta ārstēšana ar Talvey, līdz vismaz četrām nedēļām pēc pēdējās tā devas ievadīšanas.

### Izmeklējumi un pārbaudes

**Pirms** Talvey ievadīšanas ārsts pārbaudīs Jūsu asinis, lai noskaidrotu dažādu asins šūnu līmeni, un pārbaudītu, vai nav infekciju pazīmes. Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas infekcijas tiks izārstētas. **Pēc** Talvey ievadīšanas ārsts Jūs uzraudzīs attiecībā uz blakusparādībām. Ārsts arī regulāri pārbaudīs Jūsu asinsainu, jo šo zāļu lietošanas laikā var samazināties asins šūnu skaits un citu asins sastāvdaļu daudzums.

### **Bērni un pusaudži**

Talvey nedrīkst lietot bērniem vai jauniešiem līdz 18 gadu vecumam, jo zāles šajā vecuma grupā nav pētītas un nav zināms, kā šīs zāles ietekmē šīs personas.

### **Citas zāles un Talvey**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko esat iegādājies bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

### **Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība un kontracepcija

Talvey var no mātes tikt nodots auglim attīstības posmā. Talvey ietekme uz augli attīstības posmā nav zināma, un nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas laikā ar Talvey un 3 mēnešus pēc tā pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcija. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums ir iestājusies grūtniecība.

Ja tad, kad lietojat šīs zāles, Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Ja šīs zāles esat lietojusi grūtniecības laikā, Jūsu jaundzimušajam bērnam nedrīkst ievadīt nekādas dzīvas vakcīnas, kamēr viņš vai viņa nav vismaz četras nedēļas vecs.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Talvey izdalās mātes pienā. Var būt risks ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdainim. Konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu ievadīšanas uzsākšanas. Jūs kopā ar ārstu nolemsiet, vai ieguvums no krūts barošanas pārsniedz bērnam radīto risku. Ja Jūs kopā ar ārstu nolemsiet pārtraukt šo zāļu lietošanu, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti 3 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem Talvey lietošanas laikā var būt nogurums, reibonis vai apjukums. Nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar instrumentiem vai iekārtām vismaz 48 stundas pēc pirmās terapeitiskās Talvey devas saņemšanas vai kā norādījis Jūsu ārsts.

#### **Talvey satur nātriju**

Talvey satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### **3. Kā TALVEY ievada**

#### **Cik daudz zāļu ievada**

Talvey Jums tiks ievadīts multiplās mielomas slimnieku ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Ārsts noteiks, cik daudz Talvey Jums ievadīt. Talvey deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Talvey tiek ievadīts vai nu vienu reizi nedēļā, vai vienu reizi ik pēc 2 nedēļām saskaņā ar šādu shēmu:

#### 0,4 mg/kg vienu reizi nedēļā

- Kā pirmo devu Jūs saņemsiet 0,01 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Kā otro devu, kas tiks ievadīta pēc 2–4 dienām, Jūs saņemsiet 0,06 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Kā trešo devu, kas tiks ievadīta 2–4 dienas pēc otrās devas, Jūs saņemsiet terapeitisko devu jeb 0,4 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Pēc trešās devas terapeitisko devu Jūs saņemsiet vienu reizi nedēļā.
- Ārstēšana tiks turpināta, kamēr Jūs gūsiet ieguvumu no Talvey.

Pēc katras no pirmajām trijām devām ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas blakusparādības. Kontrole pēc katras devas ilgs 2 dienas. Pēc katras no pirmo trīs devu ievadīšanas Jums būs jāpaliek veselības aprūpes iestādes tuvumā gadījumam, ja Jums radīsies blakusparādības.

Ja Jums pēc kādas no pirmo divu devu ievadīšanas radīsies blakusparādības, ārsts var nolemt pirms nākamās devas ievadīšanas nogaidīt līdz 7 dienām.

#### 0,8 mg/kg vienu reizi ik pēc 2 nedēļām

- Kā pirmo devu Jūs saņemsiet 0,01 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Kā otro devu, kas tiks ievadīta pēc 2–4 dienām, Jūs saņemsiet 0,06 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Kā trešo devu, kas tiks ievadīta pēc 2–4 dienām, Jūs saņemsiet 0,4 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Kā ceturto devu 2–4 dienas pēc trešās devas Jūs saņemsiet terapeitisko devu – 0,8 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Pēc ceturtais devas Jūs ik pēc divām nedēļām saņemsiet terapeitisko devu.
- Ārstēšana tiks turpināta tik ilgi, kamēr Talvey lietošana Jums radīs ieguvumu.

Pēc katras no pirmajām četrām devām ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas blakusparādības. Kontrole pēc katras devas ilgs 2 dienas. Pēc katras no pirmo četru devu ievadīšanas Jums būs jāpaliek veselības aprūpes iestādes tuvumā gadījumam, ja Jums radīsies blakusparādības.

Ja Jums pēc kādas no pirmo trīs devu ievadīšanas radīsies blakusparādības, ārsts var nolemt pirms nākamās devas ievadīšanas nogaidīt līdz 7 dienām.

Lēmums par to, vai ievadīt 0,4 mg/kg devu vienu reizi nedēļā vai 0,8 mg/kg devu ik pēc divām nedēļām, jāpieņem, konsultējoties ar ārstu.

#### **Kā zāles tiek ievadītas**

Talvey Jums ievadīs ārsts vai medmāsa zem ādas injekcijas veidā (subkutāna injekcija). Šīs zāles tiek ievadītas vēdera apvidū vai augšstilbā.

#### **Ārstēšanas laikā kopā ar Talvey ievadītās zāles**

Pirms pirmo trīs Talvey devu ievadīšanas (ja Jums būs ievadīti 0,4 mg/kg ķermeņa masas) vai pirms pirmo četru Talvey devu ievadīšanas (ja Jums būs ievadīti 0,8 mg/kg ķermeņa masas) Jums tiks ievadītas zāles, kas palīdz samazināt blakusparādību iespējamību. Tās var būt:

- zāles alerģiskas reakcijas mazināšanai (prehistamīna līdzekļi);
- zāles iekaisuma mazināšanai (kortikosteroīdi);
- zāles drudža mazināšanai (piemēram, paracetamols).

Ņemot vērā Jums konstatētos simptomus, Jums šīs zāles var tikt ievadītas arī pirms nākamajām Talvey devām.

Ņemot vērā Jums konstatētos simptomus vai Jūsu medicīnisko vēsturi, Jums var tikt ievadītas arī papildu zāles.

#### **Ja Jums Talvey ievadīts vairāk nekā noteikts**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Gadījumā, ja Jums tiks ievadīts pārāk daudz šo zāļu (pārdozēšanas gadījumā), ārsts pārbaudīs, vai Jums nav radušās blakusparādības.

#### **Ja esat aizmirsis par Talvey ievadīšanas apmeklējumu**

Ir ļoti svarīgi ierasties uz visiem apmeklējumiem, lai pārliecinātos, ka ārstēšana iedarbojas. Ja esat izlaidis apmeklējumu, vienojieties par citu pēc iespējas ātrāk.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, kas var būt smaga un letāla, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS) - nopietna imūnreakcija, kas var ietekmēt Jūsu nervu sistēmu. Daži simptomi ir
  - apjukuma sajūta,
  - modrības vai apziņas samazināšanās,
  - dezorientācijas sajūta,
  - miegainības sajūta,
  - enerģijas trūkums,
  - lēna un apgrūtināta domāšana;
- citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) - nopietna imūnreakcija. CRS var izraisīt tādus simptomus kā,
  - drudzis,

- zems asinsspiediens,
- drebuļi,
- zems skābekļa līmenis asinīs,
- galvassāpes,
- ātra sirdsdarbība,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- mazs neitrofilo leikocītu (baltās asins šūnas, kas palīdz cīnīties pret infekcijām) skaits asinīs (neitropēnija);
- mazs trombocītu (šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits asinīs.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām.

### **Citas blakusparādības**

Citas blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- nagu bojājumi;
- muskuļu un kaulu sāpes (skeleta muskuļu sāpes);
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- stiprs nogurums;
- drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- patoloģiski sausa āda vai mutes un acu gļotādas (kseroze);
- mazs noteikta veida balto asins šūnu (limfocītu) skaits (limfopēnija);
- traucēta spēja kustēties vai kontrolēt kustības (motora disfunkcija);
- reibonis;
- nervu bojājums, kas var izraisīt durstīšanas sajūtu, nejutīgumu, sāpes vai sāpju sajūtas zudumu (sensora neiropātija);
- bojājums vai slimība, kas ietekmē smadzeņu darbību (encefalopātija);
- caureja;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- vemšana;
- deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (augšējo elpceļu infekcija);
- nieze;
- samazināta ēstgriba;
- sāpes;
- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija);
- zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija);
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija);
- zems imūnglobulīnu (noteikta veida antivielu) līmenis asinīs (hipogammaglobulinēmija), kas var palielināt infekciju iespējamību;
- pietūkums, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās organismā (tūska);
- kairinājums vai sāpes injekcijas ievadīšanas vietā;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- Covid-19 infekcija;
- asinsanalīžu rezultāti var norādīt uz asiņu recēšanas laika pagarināšanos (fibrinogēna līmeņa pazemināšanos, INR palielināšanos un PTT pagarināšanos);
- bakteriāla infekcija;
- sāpes mutes dobumā;
- sēnīšu infekcija;

- drudzis (pireksija);
- galvassāpes;
- elpas trūkums (aizdusa);
- klepus;
- mutes dobumu un rīšanas patoloģijas, piemēram, garšas sajūtas pārmaiņas (disgeizija), mutes sausums, apgrūtināta rīšana (disfāģija) un mutes dobuma gļotādas iekaisums (stomatīts);
- ādas patoloģijas, tostarp izsitumi.

#### **Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):**

- matu izkrišana;
- asiņošana, kas var būt smaga (hemorāģija);
- plaušu infekcija (pneimonija);
- vīrusinfekcija;
- asins saindēšanās (sepsē);
- mazs neitrofilo leikocītu skaits asinīs un drudzis.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Talvey**

Ārsts Talvey glabās slimnīcā vai klīnikā, un tas nozīmē, ka tālāk sniegtā informācija galvenokārt ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pirms šo zāļu lietošanas pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies tā krāsa. Šķīdumam ir jābūt bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur redzamas daļiņas.

Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists izmetīs zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Talvey satur**

- Aktīvā viela ir talkvetamabs. Ir pieejami divi dažādi Talvey stiprumi:
  - 2 mg/ml – vienā 1,5 ml flakonā ir 3 mg talkvetamaba
  - 40 mg/ml – vienā 1 ml flakonā ir 40 mg talkvetamaba.
- Citas sastāvdaļas ir EDTA dinātrijs sāls dihidrāts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrijs acetāta trihidrāts, saharoze, ūdens injekcijām (skatīt "Talvey satur nātriju" 2. punktā).

### **Talvey ārējais izskats un iepakojums**

Talvey ir šķīdums injekcijām (injekcija), bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.  
Talvey tiek piegādāts kartona kastītē pa 1 stikla flakonam.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī instrukcija visās ES/EEZ valodās ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Talvey 2 mg/ml un Talvey 40 mg/ml flakoni tiek piegādāti kā lietošanai gatavs šķīdums injekcijām, kas pirms ievadīšanas nav jāatšķaida.

Lai nodrošinātu ārstēšanai nepieciešamo devu, Talvey flakonus ar dažādu zāļu koncentrāciju nedrīkst kombinēt.

Sagatavojot un ievadot Talvey, jāievēro aseptikas noteikumi.

#### *Talvey sagatavošana*

- Informāciju par Talvey sagatavošanu skatīt turpmāk atsauces tabulās.
  - Izmantojiet 1. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,01 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot Talvey 2 mg/ml flakonu.

**1. tabula. Deva 0,01 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot Talvey 2 mg/ml flakonu**

	<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Kopējā deva<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Injekcijas tilpums (ml)</b>	<b>Flakonu skaits (1 flakons = 1,5 ml)</b>
<b>Deva 0,01 mg/kg</b>	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	

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapaļotu injicējamo tilpumu (ml)

- Izmantojiet 2. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,06 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot Talvey 2 mg/ml flakonu.

**2. tabula. Deva 0,06 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot Talvey 2 mg/ml flakonu**

Deva 0,06 mg/kg	Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva <sup>a</sup> (mg)	Injekcijas tilpums (ml)	Flakonu skaits (1 flakons = 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	

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapažotu injicējamo tilpumu (ml)

- Izmantojiet 3. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,4 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot Talvey 40 mg/ml flakonu.

**3. tabula. Deva 0,4 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot Talvey 40 mg/ml flakonu**

Deva 0,4 mg/kg	Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva <sup>a</sup> (mg)	Injekcijas tilpums (ml)	Flakonu skaits (1 flakons = 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	

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapažotu injicējamo tilpumu (ml)

- Izmantojiet 4. tabulu, lai noteiktu kopējo devu, injekcijas tilpumu un 0,8 mg/kg devai nepieciešamo flakonu skaitu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu un izmantojot Talvey 40 mg/ml flakonu.

4. tabula. Deva 0,8 mg/kg: injekciju tilpumi, izmantojot Talvey 40 mg/ml flakonu

	Kĕrmeņa masa (kg)	Kopējā deva <sup>a</sup> (mg)	Injekcijas tilpums (ml)	Flakonu skaits (1 flakons = 1,0 ml)
Deva 0,8 mg/kg	35-39	29,6	0,74	1
	40-45	34	0,85	1
	46-55	40	1	1
	56-65	48	1,2	2
	66-75	56	1,4	2
	76-85	64	1,6	2
	86-95	72	1,8	2
	96-105	80	2	2
	106-115	88	2,2	3
	116-125	96	2,4	3
	126-135	104	2,6	3
	136-145	112	2,8	3
	146-155	120	3	3
156-160	128	3,2	4	

<sup>a</sup> Kopējā deva (mg) ir aprēķināta, pamatojoties uz noapaļotu injicējamo tilpumu (ml)

- Pārbaudiet, vai Talvey šķīdums injekcijām ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, duļķains vai tajā ir svešas daļiņas.
- Izņemiet atbilstošā stipruma Talvey flakonu no ledusskapja (2-8°C) un ļaujiet tam sasilt līdz apkārtējās vides temperatūrai (15-30°C) vismaz 15 minūtes. Nesildiet Talvey flakonu nekādā citā veidā.
- Kad temperatūra ir izlīdzinājusies, maigi pagroziet flakonu aptuveni 10 sekundes, lai samaisītu tā saturu. Nekratīt.
- Izmantojot pārnesšanas adatu, atbilstoša izmēra šļircē ievielciet no flakona(-iem) nepieciešamo Talvey injekcijas tilpumu.
  - Katras injekcijas tilpums nedrīkst pārsniegt 2,0 ml. Devas, kuru ievadīšanai nepieciešami vairāk nekā 2,0 ml zāļu, sadaliet vienādi vairākās šļircēs.
- Talvey ir saderīgs ar nerūsējošā tērauda injekcijas adatām un polipropilēna vai polikarbonāta šļircu materiālu.
- Nomainiet pārneses adatu ar atbilstoša izmēra injekciju adatu.

#### Talvey ievadīšana

- Talvey jāievada subkutānā injekcijā.
- Talvey jāievada veselības aprūpes speciālistam, kuram ir atbilstošs medicīniskais aprīkojums un personāls smagu reakciju, tai skaitā CRS ārstēšanai.
- Injicējiet nepieciešamo Talvey tilpumu vēdera zemādas audos (ieteicamā injekcijas vieta). Talvey drīkst injicēt arī zemādas audos citās vietās (piemēram, augšstilbā). Ja nepieciešamas vairākas injekcijas, Talvey injekcijas jāveic vismaz 2 cm attālumā.
- Neinjicējiet tetovējumos vai rētās vai apvidos, kur āda ir sarkana, ar asinsizplūdumu, jutīga, cieta vai bojāta.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.