

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie  
TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon van 1,5 ml bevat 3 mg talquetamab (2 mg/ml).

### TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie

Eén injectieflacon van 1 ml bevat 40 mg talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab is een gehumaniseerd immunoglobuline g4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) bispecifiek antilichaam gericht tegen G-eiwitgekoppelde receptorfamilie C groep 5 lid D (GPCR5D) en de CD3-receptoren, geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 5,2 en een osmolaliteit van 287-290 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

TALVEY is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal 3 eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met TALVEY moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

TALVEY moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met toereikend opgeleid medisch personeel en geschikte medische apparatuur om ernstige reacties, waaronder het 'cytokine release'-syndroom (CRS) en neurologische toxiciteit, waaronder immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitsyndroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), te behandelen.

#### Dosering

Voorafgaand aan elke dosis TALVEY tijdens de opstartfase moet premedicatie worden toegediend (zie hieronder).

TALVEY moet subcutaan worden toegediend volgens een wekelijks of tweewekelijks (om de 2 weken) doseringsschema volgens tabel 1. Bij patiënten die talquetamab krijgen volgens het wekelijks doseerschema van 0,4 mg/kg en die bij minimaal twee opeenvolgende ziektebeoordelingen een bevestigde, adequate klinische respons hebben bereikt, kan worden overwogen om over te schakelen naar een tweewekelijks doseerschema van 0,8 mg/kg.

**Tabel 1: Aanbevolen dosis TALVEY**

Doseringsschema	Fase	Dag	TALVEY dosis <sup>a</sup>
Wekelijks doseringsschema	Opstartfase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 <sup>b</sup>	0,06 mg/kg
		Dag 5 <sup>b</sup>	0,4 mg/kg
	Onderhoudsfase	Daarna eenmaal per week <sup>c</sup>	0,4 mg/kg
Tweewekelijks (om de 2 weken) doseringsschema	Opstartfase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 <sup>b</sup>	0,06 mg/kg
		Dag 5 <sup>b</sup>	0,4 mg/kg
		Dag 7 <sup>b</sup>	0,8 mg/kg
	Onderhoudsfase	Daarna eenmaal per 2 weken <sup>c</sup>	0,8 mg/kg

<sup>a</sup> Gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht en subcutaan toegediend.

<sup>b</sup> De dosis mag 2 tot 4 dagen na de vorige dosis worden toegediend en mag tot 7 dagen na de vorige dosis worden gegeven om bijwerkingen te kunnen laten verdwijnen.

<sup>c</sup> Houd een minimum van 6 dagen aan tussen de wekelijkse doses en een minimum van 12 dagen tussen de tweewekelijkse (om de 2 weken) doses.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en gedurende 48 uur na toediening van alle doses in de TALVEY-opstartfase worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS en ICANS (zie rubriek 4.4).

#### *Behandelduur*

Patiënten moeten tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit met TALVEY worden behandeld.

#### Premedicatie

De volgende premedicatie moet 1 tot 3 uur vóór elke dosis van de TALVEY-opstartfase worden toegediend om het risico op CRS te verlagen (zie rubriek 4.4).

- Corticosteroïd (oraal of intraveneus dexamethason 16 mg of gelijkwaardig)
- Antihistaminicum (oraal of intraveneus difenhydramine 50 mg of gelijkwaardig)
- Antipyretica (oraal of intraveneus paracetamol 650 mg tot 1.000 mg of gelijkwaardig)

Voor patiënten bij wie doses binnen de TALVEY-opstartfase worden herhaald vanwege dosisuitstel (zie tabel 2) of voor patiënten die CRS kregen (zie tabel 3) moet voorafgaand aan de volgende doses premedicatie worden toegediend.

#### *Preventie van infectie*

Voor aanvang van de behandeling met TALVEY moet profylaxe volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling worden overwogen om infecties te voorkomen.

#### Dosisuitstel

Als een dosis TALVEY wordt uitgesteld, moet de behandeling opnieuw worden gestart op basis van aanbevelingen in tabel 2 en moet de wekelijkse of tweewekelijkse dosering dienovereenkomstig worden hervat (zie Dosering hierboven). Premedicatie moet worden toegediend voordat TALVEY opnieuw wordt gestart en patiënten moeten dienovereenkomstig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

**Tabel 2: Aanbevelingen voor het opnieuw starten van TALVEY na dosisuitstel**

Doseringschema	Laatste toegediende dosis	Tijd sinds de laatste toegediende dosis	Aanbeveling betreffende TALVEY*
<b>Wekelijks doseringsschema</b>	0,01 mg/kg	Meer dan 7 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 t/m 28 dagen	Herhaal 0,06 mg/kg
		Meer dan 28 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 t/m 35 dagen	Herhaal 0,4 mg/kg
		36 t/m 56 dagen	Begin opnieuw met 0,06 mg/kg
Meer dan 56 dagen		Begin opnieuw met 0,01 mg/kg	
<b>Tweewekelijks (om de 2 weken) doseringsschema</b>	0,01 mg/kg	Meer dan 7 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 t/m 28 dagen	Herhaal 0,06 mg/kg
		Meer dan 28 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 t/m 35 dagen	Herhaal 0,4 mg/kg
		36 t/m 56 dagen	Begin opnieuw met 0,06 mg/kg
		Meer dan 56 dagen	Begin opnieuw met 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 t/m 35 dagen	Herhaal 0,8 mg/kg
		36 t/m 56 dagen	Begin opnieuw met 0,4 mg/kg
Meer dan 56 dagen		Begin opnieuw met 0,01 mg/kg	

\* Dien premedicatie toe voordat TALVEY opnieuw wordt gestart. Nadat TALVEY opnieuw is gestart, de wekelijkse of tweewekelijkse (om de 2 weken) dosering dienovereenkomstig hervatten (zie rubriek 4.2).

#### Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Dosisuitstel kan nodig zijn om bijwerkingen gerelateerd aan TALVEY onder controle te houden (zie rubriek 4.4). Zie tabel 2 voor aanbevelingen over het opnieuw starten van TALVEY na dosisuitstel.

Zie de tabellen 3 en 4 voor aanbevolen handelingen voor de behandeling van CRS en ICANS. Zie tabel 6 voor aanbevolen dosisaanpassingen vanwege andere bijwerkingen.

#### *'Cytokine release'-syndroom (CRS)*

CRS moet worden vastgesteld op basis van het klinisch beeld (zie rubriek 4.4). Andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie moeten worden onderzocht en behandeld. Als CRS wordt vermoed, moet TALVEY worden onderbroken totdat CRS is verdwenen en moet het worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 3. Er moet ondersteunende therapie voor CRS worden gegeven, waaronder intensieve zorg voor ernstig of levensbedreigend CRS. Laboratoriumtesten moeten worden overwogen om te controleren op diffuse intravasale stolling (DIS), hematologische parameters, evenals op long-, hart-, nier- en leverfunctie.

**Tabel 3: Aanbevelingen voor de behandeling van CRS**

CRS-graad <sup>a</sup>	Handelingen betreffende TALVEY	Tocilizumab <sup>b</sup>	Corticosteroiden <sup>c</sup>
<b>Graad 1</b>  Temperatuur $\geq 38$ °C <sup>d</sup>	Onderbreek TALVEY totdat CRS verdwijnt.  Dien premedicatie toe voorafgaand aan de volgende dosis TALVEY.	Kan worden overwogen.	Niet van toepassing

<p><b>Graad 2</b></p> <p>Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>d</sup> met ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotensie die reageert op vocht en waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, of</li> <li>behoefte aan zuurstof via een neuscanule met lage flow<sup>c</sup> of <i>blow-by</i></li> </ul>	<p>Onderbreek TALVEY totdat CRS verdwijnt.</p> <p>Dien premedicatie toe voorafgaand aan de volgende dosis TALVEY.</p> <p>Controleer de patiënt gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY. Instrueer patiënten om in de periode van de controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.</p>	<p>Dien tocilizumab<sup>c</sup> 8 mg/kg intraveneus toe gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg).</p> <p>Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft.</p> <p>Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.</p>	<p>Als er geen verbetering optreedt binnen 24 uur na het starten van tocilizumab, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags toe of dexamethason 10 mg intraveneus om de 6 uur.</p> <p>Ga door met het gebruik van corticosteroiden tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.</p>
<p><b>Graad 3</b></p> <p>Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>d</sup> met ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, of</li> <li>behoefte aan zuurstof via een neuscanule met hoge flow<sup>c</sup>, gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker</li> </ul>	<p><u>Duur &lt; 48 uur</u></p> <p>Zoals graad 2.</p> <p><u>Terugkerend of duur <math>\geq 48</math> uur</u></p> <p>Stop definitief met TALVEY.</p>	<p>Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).</p> <p>Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft.</p> <p>Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.</p>	<p>Indien geen verbetering optreedt, dien dan methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus tweemaal daags of dexamethason (bijv. 10 mg intraveneus om de 6 uur) toe.</p> <p>Ga door met het gebruik van het corticosteroid tot de bijwerking graad 1 of lager is, daarna in 3 dagen afbouwen.</p>
<p><b>Graad 4</b></p> <p>Temperatuur <math>\geq 38</math> °C<sup>d</sup> met ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), of</li> <li>behoefte aan zuurstof met positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk [CPAP], positieve luchtwegdruk op twee niveaus [BiPAP], intubatie en mechanische beademing)</li> </ul>	<p>Stop definitief met TALVEY.</p>	<p>Dien tocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).</p> <p>Herhaal zo nodig tocilizumab om de 8 uur indien reactie op intraveneuze vochttoediening of op verhoging van zuurstofsuppletie uitblijft.</p> <p>Beperk tot maximaal 3 doses binnen een periode van 24 uur; maximaal 4 doses in totaal.</p>	<p>Zoals hierboven, of dien methylprednisolon 1.000 mg intraveneus per dag toe gedurende 3 dagen, naar oordeel van de arts.</p> <p>Als er geen verbetering optreedt of als de toestand verslechtert, overweeg dan andere immunosuppressiva.<sup>c</sup></p>

- <sup>a</sup> Gebaseerd op ASTCT-gradering voor CRS (Lee et al 2019).  
<sup>b</sup> Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details.  
<sup>c</sup> Behandel niet-reagerend CRS volgens de richtlijnen van de instelling.  
<sup>d</sup> Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica- of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of corticosteroiden).  
<sup>e</sup> Lage flow via een neuscanule is  $\leq 6$  l/min en hoge flow via een neuscanule is  $> 6$  l/min.

### Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

Bij het eerste teken van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moet TALVEY worden onderbroken en moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. Er moet ondersteunende behandeling worden geboden, waaronder mogelijk intensieve zorg, voor ernstig of levensbedreigend ICANS (zie rubriek 4.4). Aanbevelingen voor de behandeling van ICANS zijn samengevat in tabel 4.

**Tabel 4: Aanbevelingen voor de behandeling van ICANS**

ICANS-graad <sup>a, b</sup>	Gelijktijdig CRS	Niet gelijktijdig CRS
<b>Graad 1</b>  ICE <sup>c</sup> -score 7-9  of verminderd bewustzijnsniveau <sup>d</sup> : wordt spontaan wakker.	Behandeling van CRS volgens tabel 3.	Controleer op neurologische symptomen en overweeg neurologische consultatie en onderzoek, naar oordeel van de arts.
	Onderbreek TALVEY tot ICANS verdwijnt.  Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.	
<b>Graad 2</b>  ICE <sup>c</sup> -score 3-6  of verminderd bewustzijnsniveau <sup>d</sup> : wordt wakker na gesproken commando.	Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor behandeling van CRS.  Als er geen verbetering optreedt na het starten van tocilizumab, moet iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason <sup>e</sup> worden toegediend als niet reeds andere corticosteroiden worden gebruikt. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason <sup>e</sup> toe. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.
	Onderbreek TALVEY tot ICANS verdwijnt.  Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.  Controleer de patiënt gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY. Instrueer patiënten om in de periode van de controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.	
<b>Graad 3</b>  ICE <sup>c</sup> -score 0-2 (Als de ICE-score 0 is, maar de patiënt wakker te maken is (bijv. wakker met globale afasie) en in staat is de test uit te voeren)	Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor behandeling van CRS.  Dien dexamethason <sup>e</sup> 10 mg intraveneus toe bij de eerste dosis tocilizumab en herhaal deze dosis iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason <sup>e</sup> toe. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.

<p>of verminderd bewustzijnsniveau<sup>d</sup>: wordt alleen wakker na tactiele stimulus,</p> <p>of insulten<sup>d</sup>, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een klinisch insult, focaal of generaliseerd, dat snel verdwijnt, of</li> <li>• niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen met interventie,</li> </ul> <p>of verhoogde intracraniale druk: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming<sup>d</sup>.</p>	<p>Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.</p> <p><u>Eerste optreden:</u> Onderbreek TALVEY tot ICANS verdwijnt.</p> <p>Controleer de patiënt gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY. Instrueer patiënten om in de periode van de controle in de nabijheid van een zorginstelling te blijven.</p> <p><u>Terugkerend:</u> Stop definitief met TALVEY.</p>	
<p><b>Graad 4</b></p> <p>ICE<sup>c</sup>-score 0 (Patiënt is niet wakker te krijgen en kan de ICE-test niet uitvoeren)</p> <p>of verminderd bewustzijnsniveau<sup>d</sup> ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of</li> <li>• stupor of coma,</li> </ul> <p>of insulten<sup>d</sup>, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• levensbedreigend langdurig insult (&gt; 5 minuten), of</li> <li>• herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau,</li> </ul> <p>of motorische bevindingen<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese,</li> </ul> <p>of verhoogde intracraniale druk/cerebraal oedeem<sup>d</sup>, met klachten/symptomen zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of</li> <li>• decerebratie- of decorticatiehouding, of</li> <li>• parese van hersenzenuw VI, of</li> <li>• papiloedeem, of</li> <li>• trias van Cushing.</li> </ul>	<p>Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor behandeling van CRS.</p> <p>Dien 10 mg intraveneus dexamethason<sup>e</sup> toe en herhaal de dosering iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</p> <p>Als alternatief, overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus bij de eerste dosis tocilizumab en ga door met intraveneus methylprednisolon 1.000 mg per dag gedurende 2 of meer dagen.</p>	<p>Dien 10 mg intraveneus dexamethason<sup>e</sup> toe en herhaal de dosering iedere 6 uur. Ga door met dexamethason tot er verbetering is tot graad 1 of lager; daarna afbouwen.</p> <p>Als alternatief, overweeg toediening van methylprednisolon 1.000 mg per dag intraveneus gedurende 3 dagen; indien verbetering optreedt, dan behandelen als hierboven.</p>
	<p>Stop definitief met TALVEY.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg indien nodig neurologische consultatie en andere specialisten voor nader onderzoek.</p> <p>Raadpleeg de richtlijnen van de plaatselijke instelling voor behandeling in geval van verhoogde intracraniale druk/cerebraal oedeem.</p>	

- <sup>a</sup> De behandeling wordt bepaald door de ernstigste bijwerking, niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.
- <sup>b</sup> ASTCT-2019-gradering voor ICANS.
- <sup>c</sup> Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de test voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan het volgende: **Oriëntatie** (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten), **Benoemen** (3 voorwerpen benoemen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten), **Opdrachten uitvoeren** (zoals 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt), **Schrijfvaardigheid** (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) en **Aandacht** (vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen = 1 punt). Als de patiënt niet wakker te maken is en de ICE-test niet kan uitvoeren (graad 4-ICANS) = 0 punten.
- <sup>d</sup> Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.
- <sup>e</sup> Alle verwijzingen naar de toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of een gelijkwaardig middel.

**Tabel 5: Aanbevelingen voor de behandeling van neurologische toxiciteit (met uitzondering van ICANS)**

Bijwerking	Ernst <sup>a</sup>	Handelingen
Neurologische toxiciteit <sup>a</sup> (met uitzondering van ICANS)	Graad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY tot de symptomen van neurologische toxiciteit verdwijnen of stabiliseren.<sup>b</sup></li> </ul>
	Graad 2 Graad 3 (eerste optreden)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY tot de symptomen van neurologische toxiciteit verbeteren tot graad 1 of lager.<sup>b</sup></li> <li>Bied ondersteunende behandeling.</li> </ul>
	Graad 3 (terugkerend) Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stop definitief met TALVEY.</li> <li>Bied ondersteunende behandeling, waaronder mogelijk intensieve zorg.</li> </ul>

<sup>a</sup> Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 4.03.

<sup>b</sup> Zie tabel 2 voor aanbevelingen over het opnieuw starten van TALVEY na dosisuitstel.

#### Andere bijwerkingen

De aanbevolen dosisaanpassingen vanwege andere bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege andere bijwerkingen**

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Ernstige infecties (zie rubriek 4.4)	Alle graden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dien het TALVEY opstart-doseringsschema niet toe bij patiënten met een actieve infectie.</li> <li>Onderbreek TALVEY in de opstartfase totdat de infectie is verdwenen.</li> </ul>
	Graad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY tijdens de onderhoudsfase totdat de infectie verbetert tot graad 2 of beter.</li> </ul>
Cytopenieën (zie rubriek 4.4)	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY totdat het absolute aantal neutrofielen <math>0,5 \times 10^9/l</math> of hoger is.</li> </ul>
	Febriele neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY totdat het absolute aantal neutrofielen <math>1,0 \times 10^9/l</math> of hoger is en de koorts is verdwenen.</li> </ul>
	Hemoglobine lager dan 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY totdat de hemoglobine 8 g/dl of hoger is.</li> </ul>
	Aantal plaatjes lager dan 25.000/ $\mu l$  Aantal plaatjes tussen 25.000/ $\mu l$ en 50.000/ $\mu l$ met bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY totdat het aantal plaatjes 25.000/<math>\mu l</math> of hoger is en er geen tekenen van bloeding zijn.</li> </ul>
Orale toxiciteit, inclusief gewichtsverlies (zie rubriek 4.4)	Toxiciteit die niet reageert op ondersteunende zorg	<p>Onderbreek TALVEY tot stabilisatie of verbetering en overweeg als volgt opnieuw te starten volgens gewijzigd schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als de huidige dosis 0,4 mg/kg per week is, verander dan in 0,4 mg/kg per twee weken</li> <li>Als de huidige dosis 0,8 mg/kg per twee weken is, verander dan in 0,8 mg/kg per vier weken</li> </ul>



Huidreacties, inclusief nagelafwijkingen (zie rubriek 4.4)	Graad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY totdat de bijwerking verbetert tot graad 1 of tot uitgangsniveau.</li> </ul>
Andere niet-hematologische bijwerkingen <sup>a</sup> (zie rubriek 4.8)	Graad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onderbreek TALVEY totdat de bijwerking verbetert tot graad 1 of tot uitgangsniveau.</li> </ul>

<sup>a</sup> Gebaseerd op de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), versie 4.03.

## Speciale populaties

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van TALVEY bij pediatrische patiënten voor de behandeling van multipel myeloom.

### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

### *Nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte of geen gegevens beschikbaar over patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

## Wijze van toediening

TALVEY is voor subcutaan gebruik.

Het benodigde TALVEY-volume moet worden geïnjecteerd in het subcutane weefsel van de buik (injectieplaats van voorkeur). TALVEY kan ook op andere plaatsen in het subcutane weefsel worden geïnjecteerd (bijvoorbeeld in de dij). Als er meerdere injecties nodig zijn, moeten de TALVEY-injecties op minimaal 2 cm van elkaar worden gezet.

TALVEY mag niet worden geïnjecteerd in tatoeages, littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of niet intact is.

Voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### 'Cytokine release'-syndroom (CRS)

CRS, dat gepaard kan gaan met levensbedreigende of fatale reacties, kan optreden bij patiënten die TALVEY krijgen (zie rubriek 4.8). Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): koorts, hypotensie, koude rillingen, hypoxie, hoofdpijn, tachycardie en verhoogde transaminasen. Mogelijk levensbedreigende complicaties van CRS zijn

onder meer cardiale disfunctie, *acute respiratory-distress syndrome*, neurologische toxiciteit, nier- en/of leverfalen en diffuse intravasale stolling (DIS).

De behandeling met TALVEY moet worden gestart met een opstartfase en tijdens de opstartfase moet voor elke dosis TALVEY premedicatie (corticosteroïden, antihistaminica en antipyretica) worden toegediend om het risico op CRS te verlagen. De patiënten moeten na toediening dienovereenkomstig worden gecontroleerd. Aan patiënten die CRS krijgen na hun vorige dosis, moet voorafgaand aan de volgende dosis TALVEY premedicatie worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Personen die graad 3 of hoger CRS ondervonden bij een eerdere T-cel-heroriëntatietherapie werden uitgesloten van klinische studies. Het kan niet worden uitgesloten dat voorafgaand ernstig CRS bij chimere antigeen receptor (CAR) T-celtherapie of andere T-cel-beïnvloedende middelen de veiligheid van TALVEY kan beïnvloeden. De potentiële voordelen van de behandeling moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico van neurologische voorvallen, en bij de toediening van TALVEY aan deze patiënten is verhoogde voorzichtigheid geboden.

Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van CRS voordoen. Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of patiënten in het ziekenhuis moeten worden opgenomen en behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab en/of corticosteroïden moet worden ingesteld afhankelijk van de ernst. Het gebruik van myeloïde groeifactoren, met name granulocyt-macrofaag-kolonie-stimulerende factor (GM-CSF), moet tijdens CRS worden vermeden. TALVEY moet worden onderbroken totdat CRS is verdwenen (zie rubriek 4.2).

#### Neurologische toxiciteit, waaronder ICANS

Ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, zijn opgetreden na behandeling met TALVEY (zie rubriek 4.8).

ICANS, met inbegrip van fatale reacties, is opgetreden na behandeling met TALVEY. ICANS kan tegelijk met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS ontstaan. Klinische klachten en symptomen van ICANS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): verwardheid, verlaagd bewustzijnsniveau, desoriëntatie, somnolentie, lethargie en bradyfrenie.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van neurologische bijwerkingen en onmiddellijk worden behandeld. Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, voordoen. Bij het eerste teken van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en ondersteunende zorg moet worden geboden op basis van de ernst. Patiënten die ICANS van graad 2 of hoger krijgen, moeten worden geïnstrueerd om gedurende 48 uur na de volgende dosis TALVEY in de nabijheid van een zorginstelling te blijven en in die 48 uur worden gecontroleerd op klachten en symptomen.

In geval van ICANS en andere neurologische bijwerkingen moet TALVEY worden onderbroken of gestaakt op basis van de ernst en moeten aanbevelingen voor de behandeling worden opgevolgd volgens de aanwijzingen in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van talquetamab bij patiënten met betrokkenheid van het CZS bij myeloom of andere klinisch relevante pathologie van het CZS, want deze patiënten werden van de studie uitgesloten vanwege het mogelijke risico op ICANS.

Vanwege de mogelijkheid van ICANS moeten patiënten worden geïnstrueerd om niet te rijden of machines te bedienen tijdens de opstartfase en gedurende 48 uur na het voltooien van de opstartfase, en in het geval dat er nieuwe neurologische symptomen ontstaan, totdat de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.7).

### *Behandeling van neurologische bijwerkingen*

Bij het eerste teken van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. TALVEY moet worden onderbroken totdat de bijwerking is verdwenen (zie tabel 4). Er moet intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen worden geboden.

### Orale toxiciteit

Orale bijwerkingen, waaronder dysgeusie, droge mond, dysfagie en stomatitis komen zeer vaak voor na behandeling met TALVEY (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van orale bijwerkingen. Patiënten moeten het advies krijgen medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen van orale toxiciteit voordoen en ondersteunende zorg moet worden geboden. Ondersteunende zorg kan bestaan uit speekselstimulerende middelen, steroïde mondspoeling of overleg met een voedingsdeskundige. TALVEY moet worden onderbroken of een minder frequente dosering moet worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Na verloop van tijd kan aanzienlijk gewichtsverlies optreden (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling moet regelmatig worden gecontroleerd op gewichtsverandering. Klinisch significant gewichtsverlies moet verder worden geëvalueerd. TALVEY moet worden onderbroken of een minder frequente dosering moet worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### Ernstige infecties

Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die TALVEY kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten voor en tijdens behandeling met TALVEY regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op passende wijze worden behandeld. Profylactische antimicrobiële middelen moeten volgens de plaatselijke richtlijnen worden toegediend. TALVEY mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve ernstige infectie. TALVEY moet worden onderbroken zoals aangegeven (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medische hulp in te roepen als zich klachten of symptomen voordoen die een aanwijzing kunnen zijn voor een infectie.

### Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die TALVEY kregen (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met TALVEY moeten immunoglobulineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd. Intraveneuze of subcutane immunoglobulinetherapie werd gebruikt om patiënten met hypogammaglobulinemie te behandelen. De patiënten moeten worden behandeld volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling, met inbegrip van voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibiotische of antivirale profylaxe en immunoglobulinesubstitutie.

### Cytopenieën

Therapiegerelateerde neutropenie, febrile neutropenie en trombocytopenie van graad 3 of 4 zijn waargenomen bij patiënten die TALVEY kregen. De meeste cytopenieën traden op tijdens de eerste 8 tot 10 weken. Het complete bloedbeeld moet bij de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden gecontroleerd. Ondersteunende zorg moet worden geboden volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling.

Patiënten met neutropenie moeten regelmatig op tekenen van infectie worden gecontroleerd. TALVEY moet worden onderbroken indien gerechtvaardigd (zie rubriek 4.2).

## Huidreacties

TALVEY kan huidreacties veroorzaken, waaronder huiduitslag, maculo-papulaire uitslag, erytheem, erythemateuze uitslag, alsmede nagelafwijkingen (zie rubriek 4.8). Huidreacties, waaronder progressie van huiduitslag, moeten worden gevolgd voor vroegtijdige interventie en behandeling met corticosteroiden. Bij graad 3 of hoger, of bij verergering van graad 1- of 2-uitslag, moeten ook orale steroiden worden toegediend. Bij huidreacties zonder huiduitslag kan dosisaanpassing worden overwogen (zie tabel 6).

Bij huidreacties en nagelafwijkingen moet TALVEY worden onderbroken op basis van de ernst en moeten richtlijnen van de instelling worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

## Vaccins

De immuunrespons op vaccins kan verminderd zijn wanneer TALVEY wordt gebruikt. De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met TALVEY is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 4 weken voor het begin van de behandeling, tijdens de behandeling en ten minste 4 weken na de behandeling.

Voor onverwachte blootstelling tijdens de zwangerschap, zie rubriek 4.6.

## Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Alvorens de behandeling met TALVEY in te stellen, moet de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, geverifieerd worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis TALVEY (zie rubriek 4.6).

## Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Talquetamab veroorzaakt het vrijkomen van cytokinen (zie rubriek 5.1) die de activiteit van cytochroom P450 (CYP)-enzymen kunnen onderdrukken, hetgeen kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan CYP-substraten. Het hoogste risico op interactie tussen geneesmiddelen wordt verwacht vanaf de start van de talquetamab opstartfase tot 9 dagen na de eerste onderhoudsdosis en tijdens en na CRS (zie rubriek 4.4). Controleer op toxiciteit of concentraties van geneesmiddelen die CYP (bijv. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substraten zijn, waarbij minimale concentratieveranderingen tot ernstige bijwerkingen kunnen leiden. De dosis van gelijktijdige CYP (bijv. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substraten moet zo nodig worden aangepast.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Een eventuele zwangerschap bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden uitgesloten voordat de behandeling met TALVEY wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis TALVEY.

## Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van TALVEY bij zwangere vrouwen en er zijn ook geen gegevens uit dieronderzoek om het risico van TALVEY bij zwangerschap te beoordelen. Van menselijk IgG is bekend dat het na het eerste trimester van de zwangerschap de placenta passeert. Daarom bestaat de mogelijkheid dat talquetamab van de moeder op de zich ontwikkelende foetus wordt overgedragen. Niet bekend is welke effecten TALVEY op de zich ontwikkelende foetus heeft. TALVEY wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Als TALVEY tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, kan bij pasgeborenen een verminderde immuunrespons op vaccins worden verwacht. Daarom moeten vaccinaties met levende vaccins zoals BCG-vaccin bij pasgeborenen worden uitgesteld tot 4 weken.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of talquetamab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat de kans op ernstige bijwerkingen van TALVEY bij met moedermelk gevoede zuigelingen onbekend is, mogen patiënten geen borstvoeding geven tijdens behandeling met TALVEY en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van talquetamab op de vruchtbaarheid. Effecten van talquetamab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn in dieronderzoek niet onderzocht.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

TALVEY heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die TALVEY krijgen het risico op een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten instructie krijgen het besturen van een voertuig of het bedienen van machines te vermijden tijdens en gedurende 48 uur na voltooiing van de opstartfase (zie rubriek 4.2) en bij het ontstaan van nieuwe neurologische symptomen, totdat de symptomen zijn verdwenen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren CRS (77%), dysgeusie (72%), hypogammaglobulinemie (67%), nagelafwijking (56%), skeletspierstelselpijn (48%), anemie (47%), huidaandoening (43%), vermoeidheid (43%), verlaagd gewicht (40%), rash (39%), droge mond (36%), neutropenie (35%), pyrexie (33%), xerose (32%), trombocytopenie (30%), bovenste-luchtweginfectie (29%), lymfopenie (27%), dysfagie (24%), diarree (25%), pruritus (23%), hoesten (23%), pijn (22%), verminderde eetlust (22%) en hoofdpijn (20%).

Ernstige bijwerkingen die bij patiënten werden gemeld waren CRS (13%), pyrexie (5%), ICANS (3,8%), sepsis (3,8%), COVID-19 (3,2%), bacteriële infectie (2,4%), pneumonie (2,4%), virale infectie (2,4%), neutropenie (2,1%) en pijn (2,1%).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren ICANS (1,1%) en verlaagd gewicht (0,9%).

## Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van TALVEY werd geëvalueerd bij 339 volwassen patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom, waaronder patiënten die in MonumenTAL-1 werden behandeld met TALVEY volgens het aanbevolen doseringsschema met of zonder voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie. De mediane duur van de behandeling was 7,4 (bereik: 0,0 tot 32,9) maanden.

Tabel 7 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die TALVEY kregen. De veiligheidsgegevens van TALVEY werden ook geëvalueerd bij de volledige behandelde populatie (N=501) waarbij geen bijkomende bijwerkingen werden geïdentificeerd.

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies staan hieronder geordend naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 7: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met TALVEY in MonumenTAL-1 (N = 339)**

Systeem-/orgaanklasse Bijwerking	Frequentiecategorie	Elke graad (%)	Graad 3 of 4 (%)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
Bacteriële infectie*	Zeer vaak	40 (12%)	11 (3,2%)
Schimmelinfectie*	Zeer vaak	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Zeer vaak	63 (19%)	10 (2,9%)
Bovenste-luchtweginfectie*	Zeer vaak	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsis*#	Vaak	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumonie*	Vaak	23 (7%)	11 (3,2%)
Virale infectie*	Vaak	23 (7%)	6 (1,8%)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Neutropenie*	Zeer vaak	119 (35%)	103 (31%)
Anemie*	Zeer vaak	158 (47%)	99 (29%)
Trombocytopenie	Zeer vaak	101 (30%)	71 (21%)
Lymfopenie	Zeer vaak	91 (27%)	83 (25%)
Leukopenie	Zeer vaak	62 (18%)	38 (11%)
Hemorragie <sup>1</sup>	Vaak	27 (8%)	5 (1,5%)
Febriele neutropenie	Vaak	7 (2,1%)	7 (2,1%)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
'Cytokine release'-syndroom	Zeer vaak	260 (77%)	5 (1,5%)
Hypogammaglobulinemie <sup>2</sup>	Zeer vaak	227 (67%)	0
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Verminderde eetlust	Zeer vaak	76 (22%)	4 (1,2%)
Hypokaliëmie	Zeer vaak	55 (16%)	12 (3,5%)
Hypofosfatemie*	Zeer vaak	49 (15%)	21 (6%)
Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	35 (11%)	0
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom*	Zeer vaak	26 (10%)	6 (2,3%)
Encefalopathie <sup>3</sup>	Zeer vaak	36 (11%)	0
Hoofdpijn*	Zeer vaak	69 (20%)	2 (0,6%)
Motore disfunctie <sup>4</sup>	Zeer vaak	38 (11%)	2 (0,6%)
Duizeligheid*	Zeer vaak	42 (12%)	8 (2,4%)
Sensorische neuropathie <sup>5</sup>	Zeer vaak	34 (10%)	0
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			
Hoesten*	Zeer vaak	78 (23%)	0
Dyspneu <sup>6#</sup>	Zeer vaak	39 (12%)	5 (1,5%)
Orale pijn*	Zeer vaak	42 (12%)	0

<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>			
Dysgeusie <sup>‡7</sup>	Zeer vaak	245 (72%)	0
Droge mond <sup>‡</sup>	Zeer vaak	122 (36%)	0
Dysfagie	Zeer vaak	82 (24%)	3 (0,9%)
Diarree	Zeer vaak	84 (25%)	4 (1,2%)
Stomatitis <sup>8</sup>	Zeer vaak	67 (20%)	4 (1,2%)
Nausea	Zeer vaak	64 (19%)	0
Constipatie	Zeer vaak	61 (18%)	0
Buikpijn <sup>*</sup>	Zeer vaak	35 (10%)	1 (0,3%)
Braken	Zeer vaak	34 (10%)	2 (0,6%)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Rash <sup>*</sup>	Zeer vaak	132 (39%)	12 (3,5%)
Huidaandoening <sup>*</sup>	Zeer vaak	145 (43%)	0
Xerose <sup>9</sup>	Zeer vaak	109 (32%)	0
Pruritus	Zeer vaak	79 (23%)	1 (0,3%)
Nagelafwijking <sup>*</sup>	Zeer vaak	191 (56%)	0
Alopecia	Vaak	30 (9%)	0
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>			
Skeletspierstelselpijn <sup>*</sup>	Zeer vaak	164 (48%)	12 (3,5%)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Vermoeidheid <sup>*</sup>	Zeer vaak	147 (43%)	12 (3,5%)
Verlaagd gewicht	Zeer vaak	134 (40%)	11 (3,2%)
Pyrexie <sup>*</sup>	Zeer vaak	113 (33%)	6 (1,8%)
Pijn <sup>*</sup>	Zeer vaak	76 (22%)	7 (2,1%)
Oedeem <sup>10</sup>	Zeer vaak	59 (17%)	0
Injectieplaatsreactie <sup>11</sup>	Zeer vaak	45 (13%)	0
Koude rillingen	Zeer vaak	39 (12%)	1 (0,3%)
<b>Onderzoeken</b>			
Verlaagd fibrinogeen	Zeer vaak	52 (15%)	12 (3,5%)
Verlengd aPTT	Zeer vaak	49 (15%)	0
Verhoogde transaminase <sup>12</sup>	Zeer vaak	48 (14%)	12 (3,5%)
Verhoogd INR	Zeer vaak	47 (14%)	1 (0,3%)
Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Zeer vaak	36 (11%)	16 (4,7%)

Bijwerkingen zijn gecodeerd met behulp van MedDRA-versie 24.0.

‡ Volgens CTCAE v4.03 is de maximale toxiciteitsgraad voor dysgeusie 2 en de maximale toxiciteitsgraad voor droge mond 3.

\* Gegroepeerde term

# Bevat fatale afloop/aflopen

1 Hemorragie omvat: conjunctiva hemorrhagie, epistaxis, hematoom, hematurie, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, periorbitale bloeding, petechiae, rectale hemorrhagie, subduraal hematoom en vaginale bloeding.

2 Hypogammaglobulinemie omvat: hypogammaglobulinemie en/of proefpersonen met laboratorium IgG-spiegels lager dan 500 mg/dl na behandeling met talquetamab.

3 Encefalopathie omvat: agitatie, amnesie, afasie, bradyfrenie, verwarde toestand, delirium, desoriëntatie, encefalopathie, hallucinatie, lethargie, geheugenvermindering, rusteloosheid, slaapstoornis en somnolentie.

4 Motore disfunctie omvat: dysgrafie, dysfonie, loopstoornis, spierspasmen, spierzwakte en tremor.

5 Sensorische neuropathie omvat: dysesthesie, hypo-esthesie, hypo-esthesie oraal, neuralgie, perifere sensorische neuropathie, ischias en vestibulaire neuronitis.

6 Dyspneu omvat: acute ademstilstand, dyspneu, inspanningskortademigheid, respiratoir falen en tachypneu.

7 Dysgeusie omvat: ageusie, dysgeusie, hypogeusie en smaakstoornis.

8 Stomatitis omvat: cheilitis, glossitis, glossodynie, mondulceratie, oraal ongemak, erytheem van het mondslimvlies, orale pijn, stomatitis, gezwollen tong, tong ongemak, tong erytheem, tongoedeem en tongulceratie.

9 Xerose omvat: droog oog, droge huid en xerose.

10 Oedeem omvat: vochtretentie, gingivale zwelling, hypervolemie, gewrichtszwelling, lipzwelling, oedeem, perifeer oedeem, periorbitaal oedeem, perifere zwelling en zwelling.

11 Injectieplaatsreactie omvat: ongemak op injectieplaats, injectieplaatserytheem, injectieplaatsbloeding, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsirritatie, plaque op injectieplaats, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash en injectieplaatsreactie.

12 Verhoogde transaminase omvat: verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase en verhoogde transaminasen.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *'Cytokine release'-syndroom*

In MonumenTAL-1 (N = 339) trad CRS op bij 77% van de patiënten. De meeste voorvallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 optraden bij 1,5% van de patiënten. Eenendertig procent (31%) van de patiënten had meer dan één CRS-voorval. De meeste voorvallen deden zich voor tijdens de opstartfase na de dosis van 0,01 mg/kg (29%), de dosis van 0,06 mg/kg (44%), de dosis van 0,3 mg/kg (voor patiënten die tweewekelijks [om de 2 weken] een dosis kregen; 33%), of de initiële behandelingsdosis (0,4 mg/kg [30%] of 0,8 mg/kg [12%]). Minder dan 4% van de CRS-voorvallen deden zich voor vanaf week 5; alle voorvallen waren van graad 1. De mediane tijd tot het optreden van CRS was 27 uur vanaf de laatste dosis, 91% van de voorvallen deed zich voor binnen 48 uur na de laatste dosis, en de mediane duur was 17 uur. Tocilizumab, corticosteroiden en tocilizumab in combinatie met corticosteroiden werden gebruikt voor de behandeling van CRS bij respectievelijk 39%, 5% en 3,5% van de CRS-voorvallen. Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen het volgende omvatten (maar zijn niet beperkt tot): koorts (76%), hypotensie (15%), koude rillingen (12%), hypoxie (7%), hoofdpijn (4,7%), tachycardie (5%) en verhoogde transaminasen (aspartaataminotransferase [1,5%] en alanine-aminotransferase [0,9%]).

### *Neurologische bijwerkingen*

In MonumenTAL-1 (N = 339) werden voorvallen van neurologische toxiciteit gemeld bij 29% van de patiënten die TALVEY kregen. Voorvallen van neurologische toxiciteit waren van graad 1 (17%), graad 2 (11%), graad 3 (2,3%) of graad 4 (0,3%). De meest gemelde neurologische bijwerking was hoofdpijn (9%).

ICANS-voorvallen werden alleen verzameld voor fase II in MonumenTAL-1. Bij de 265 patiënten in fase II kwam ICANS voor bij 9,8% (n = 26) van de patiënten. De meeste voorvallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 en 4 optraden bij 2,3% van de patiënten. De meest frequent gemelde klinische manifestaties van ICANS waren verwarde toestand (3,8%), desoriëntatie (1,9%), somnolentie (1,9%) en verlaagd bewustzijnsniveau (1,9%). Achtenzestig procent (68%) viel samen met CRS (tijdens CRS of binnen 7 dagen na het verdwijnen ervan). Drie procent (3%) van de patiënten had meer dan één ICANS-voorval. Bovendien werd in MonumenTAL-1 één fataal ICANS-voorval gemeld. De meeste patiënten kregen ICANS tijdens de opstartfase na de dosis van 0,01 mg/kg, van 0,06 mg/kg of na de initiële behandelingsdosis (0,4 mg/kg en 0,8 mg/kg) (elk 3%). De mediane tijd tot het ontstaan van ICANS was 28 uur na de laatste dosis, 68% van de voorvallen begon binnen 48 uur na de laatste dosis, 32% van de voorvallen trad op na 48 uur en de mediane duur was 9 uur.

### *Orale toxiciteit*

In MonumenTAL-1 (N = 339) had achtenzeventig procent (78%) van de patiënten voorvallen van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 bij 2% van de patiënten voorkwamen. Voorvallen van orale toxiciteit omvatten dysgeusie, droge mond en dysfagie, en stomatitis werd gemeld.

### *Ernstige infecties*

In MonumenTAL-1 (N = 339) traden graad 3- of graad 4-infecties op bij 19% van de patiënten; fatale infecties traden op bij 1,5% van de patiënten – COVID-19-pneumonie, schimmelsepsis, infectie en septische shock. De meest frequent gemelde ( $\geq 2\%$ ) infectie van graad 3 of 4 was pneumonie. Febriële neutropenie werd waargenomen bij 1% van de patiënten, waarbij 1,2% ernstige febriële neutropenie had. Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor controle en behandeling.

### *Hypogammaglobulinemie*

Post-baseline IgG-waarden van minder dan 500 mg/dl die consistent zijn met hypogammaglobulinemie zijn gemeld bij 64% van de patiënten die werden behandeld met talquetamab in het wekelijkse doseringsschema van 0,4 mg/kg, bij 66% van de patiënten met het tweewekelijkse doseringsschema van 0,8 mg/kg en bij 71% van de patiënten met voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie (zie rubriek 4.4).



### *Huidreacties*

In MonumenTAL-1 (N = 339) waren de meeste gevallen van rash van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3 optraden bij 3,5% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden van rash vanaf de eerste behandeldosis was 22 dagen. De meeste huidbijwerkingen zonder rash waren van graad 1 of 2, met graad 3-pruritus bij 0,3% van de patiënten. Nagelafwijkingen kwamen voor bij 56% van de patiënten en waren van graad 1 of 2. Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor behandeling.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen en klachten

De maximaal verdraagbare dosis van talquetamab is niet vastgesteld. In klinische studies zijn doses tot 1,2 mg/kg eenmaal per 2 weken en 1,6 mg/kg iedere maand toegediend.

### Behandeling

In geval van een overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: nog niet toegewezen

### Werkingsmechanisme

Talquetamab is een immunoglobuline G4 proline, alanine, alanine (IgG4 PAA) bispecifiek antilichaam gericht tegen GPRC5D en de CD3-receptor op T-cellen.

Talquetamab bevordert verhoogde T cel-gemedieerde cytotoxiciteit door rekrutering van T-cellen met CD3-expressie naar cellen met GPRC5D-expressie. Dit leidt tot activering van T-cellen en induceert vervolgens lysis van GPRC5D-dragende cellen, gemedieerd door afgescheiden perforine en diverse granzymen die zijn opgeslagen in de secretoire blaasjes van cytotoxische T-cellen. Gebaseerd op de expressie van GPRC5D op plasmacellen, met minimale tot geen expressie gedetecteerd op B-cellen en B-cel-precursors, richt talquetamab zich in het bijzonder op multipelmyeloomcellen.

### Farmacodynamische effecten

In de eerste maand van de behandeling met talquetamab werden activering en herverdeling van T-cellen en inductie van serumcytokinen waargenomen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van TALVEY als monotherapie werd onderzocht bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in een enkelarmige, open-label-, multicentrische studie, MonumenTAL-1. In de studie werden patiënten opgenomen die eerder ten minste drie behandelingen hadden gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-monoklonaal

antilichaam. Uitgesloten van de studie waren patiënten die in de afgelopen 3 maanden een T-cel-heroriëntatietherapie hadden gekregen, voorafgaande graad 3 of hoger CRS hadden gerelateerd aan een T-cel-heroriëntatietherapie, een allogene stamceltransplantatie in de afgelopen 6 maanden, een autologe stamceltransplantatie in de afgelopen 3 maanden, een beroerte of insult in de afgelopen 6 maanden, betrokkenheid van het CZS of klinische tekenen van meningeale betrokkenheid van multipel myeloom, plasmacelleukemie, actieve of gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte met uitzondering van vitiligo, verdwenen atopische dermatitis uit de kindertijd, POEMS-syndroom, primaire lichte keten-amyloïdose en eerdere ziekte van Graves die euthyroïde was op basis van klinische symptomen en laboratoriumtests.

Patiënten kregen wekelijks TALVEY 0,4 mg/kg subcutaan, na twee opstartdoses (0,01 en 0,06 mg/kg) in de eerste week van de behandeling, of TALVEY 0,8 mg/kg subcutaan tweewekelijks (om de 2 weken), na drie opstartdoses (0,01, 0,06 en 0,3 mg/kg), tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten werden gedurende ten minste 48 uur na elke dosis TALVEY tijdens de opstartfase voor controle opgenomen in het ziekenhuis.

Van de 143 patiënten die werden behandeld met TALVEY 0,4 mg/kg per week en die geen voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie hadden ondergaan, was de mediane leeftijd 67 (bereik: 46 tot 86) jaar, 55% was man, 90% was blank en 8% was zwart of Afro-Amerikaans. De patiënten hadden een mediaan van 5 (bereik: 2 tot 13) eerdere therapieën gehad en 78% van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) gekregen. Vierennegentig procent (94%) van de patiënten was refractair voor hun laatste therapie, en 74% was refractair voor een PI, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam. Van de 132 patiënten van wie cytogenetische basisgegevens beschikbaar waren, waren hoog-risico-cytogenetische factoren (aanwezigheid van t(4:14), t(14:16) en/of del(17p)) aanwezig bij 31% van de patiënten. Drieëntwintig procent (23%) van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

Van de 145 patiënten die werden behandeld met TALVEY 0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken) en die geen voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie hadden ondergaan, was de mediane leeftijd 67 (bereik: 38 tot 84) jaar, 57% was man, 86% was blank en 6% was zwart of Afro-Amerikaans. De patiënten hadden een mediaan van 5 (bereik: 2 tot 17) eerdere therapieën gehad en 79% van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) gekregen. Vierennegentig procent (94%) van de patiënten was refractair voor hun laatste therapie en 69% was refractair voor een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam. Van de 128 patiënten van wie cytogenetische basisgegevens beschikbaar waren, waren hoog-risico-cytogenetische factoren (aanwezigheid van t(4:14), t(14:16) en/of del(17p)) aanwezig bij 29% van de patiënten. Zesentwintig procent (26%) van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen.

De werkzaamheidsresultaten werden gebaseerd op een algeheel responspercentage zoals vastgesteld via beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*) aan de hand van de IMWG-criteria. De mediane duur van de follow-up bij patiënten die wekelijks TALVEY 0,4 mg/kg kregen, was 18,8 maanden; een geschatte 51,5% van de responders behield respons gedurende ten minste 9 maanden.

**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten voor MMY1001 (MonumenTAL-1) bij patiënten die 0,4 mg/kg TALVEY per week kregen.**

	<b>0,4 mg/kg per week<sup>a</sup></b> <b>(N = 143)</b>
<b>Algehele responspercentage (ORR: sCR+CR+VGPR+PR)</b>	106 (74,1%)
95%-BI (%)	(66,1; 81,1)
Stringente complete respons (sCR)	23,8%
Complete respons (CR)	9,8%
Zeer goede partiële respons (VGPR)	25,9%
Partiële respons (PR)	14,7%
<b>Responsduur (<i>Duration of response</i>, DOR)</b>	
Aantal responders	106
Mediane DOR (95%-BI) (maanden)	9,5 (6,7; 13,3)

<b>Tijd tot eerste respons</b>	
Aantal responders	106
Mediaan (bereik) (maanden)	1,2 (0,2; 10,9)
<b>Percentage MRD-negativiteit<sup>a</sup></b>	
Percentage MRD-negativiteit bij alle behandelde patiënten, n (%)	44 (30,8%)
95%-BI (%)	(23,3; 39,0)
Percentage MRD-negativiteit <sup>b</sup> bij patiënten die CR of sCR bereiken	
Aantal patiënten met CR of beter	N = 48
Percentage MRD-negativiteit n (%)	26 (54,2%)
95%-BI (%)	(39,2; 68,6)

BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = minimale residuele ziekte (*minimal residual disease*)

<sup>a</sup> Het percentage MRD-negativiteit wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers dat op enig tijdstip na de eerste dosis en voorafgaand aan progressieve ziekte (PD) of daaropvolgende antimyeloombtherapie een MRD-negatieve status bereikte (bij  $10^{-5}$ ).

<sup>b</sup> Alleen MRD-bepalingen (testdrempel  $10^{-5}$ ) binnen 3 maanden na het bereiken van CR/sCR tot overlijden/progressie/volgende therapie (exclusief) zijn in aanmerking genomen.

De mediane duur van de follow-up bij patiënten die tweewekelijks TALVEY 0,8 mg/kg kregen, was 12,7 maanden; een geschatte 76,3% van de responders behield respons gedurende ten minste 9 maanden.

**Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten voor MMY1001 (MonumenTAL-1) bij patiënten die tweewekelijks (om de 2 weken) 0,8 mg/kg TALVEY kregen.**

	<b>0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken)<sup>a</sup> (N = 145)</b>
<b>Algehele responspercentage (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)</b>	104 (71,7%)
95%-BI (%)	(63,7; 78,9)
Stringente complete respons (sCR)	29,7%
Complete respons (CR)	9,0%
Zeer goede partiële respons (VGPR)	22,1%
Partiële respons (PR)	11,0%
<b>Responsduur (<i>Duration of response, DOR</i>)</b>	
Aantal responders	104
Mediane DOR (95%-BI) (maanden)	NE (13,0, NE)
<b>Tijd tot eerste respons</b>	
Aantal responders	104
Mediaan (bereik) (maanden)	1,3 (0,2; 9,2)
<b>Percentage MRD-negativiteit<sup>a</sup></b>	
Percentage MRD-negativiteit bij alle behandelde patiënten, n (%)	43 (29,7%)
95%-BI (%)	(22,4; 37,8)
Percentage MRD-negativiteit <sup>b</sup> bij patiënten die CR of sCR bereiken	
Aantal patiënten met CR of beter	N = 56
Percentage MRD-negativiteit n (%)	24 (42,9%)
95%-BI (%)	(29,7; 56,8)

BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = minimale residuele ziekte (*minimal residual disease*); NE = niet te schatten (*not estimable*)

<sup>a</sup> Het percentage MRD-negativiteit wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers dat op enig tijdstip na de eerste dosis en voorafgaand aan progressieve ziekte (PD) of daaropvolgende antimyeloombtherapie een MRD-negatieve status bereikte (bij  $10^{-5}$ ).

<sup>b</sup> Alleen MRD-bepalingen (testdrempel  $10^{-5}$ ) binnen 3 maanden na het bereiken van CR/sCR tot overlijden/progressie/volgende therapie (exclusief) zijn in aanmerking genomen.

De ORR-resultaten waren consistent voor de vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder het aantal eerdere behandellijnen, het refractair zijn op eerdere therapie en cytogenetisch risico bij aanvang.

### Immunogeniciteit

In MonumenTAL-1 werden 328 patiënten die werden behandeld met subcutane talquetamab als monotherapie in een dosis van 0,4 mg/kg wekelijks of 0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken), met of zonder voorafgaande T-cel-heroriëntatietherapie, onderzocht op antilichamen tegen talquetamab.

Na behandeling met 0,4 mg/kg per week of 0,8 mg/kg tweewekelijks (om de 2 weken) ontwikkelden 106 van 328 patiënten (32,3%) antilichamen tegen talquetamab. Door het beperkte aantal anti-talquetamab antilichaam (ADA)-positieve personen en het gebrek aan informatie over de neutraliserende ADA's, kan geen definitieve conclusie worden getrokken over het effect van de neutraliserende ADA's op klinische parameters.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TALVEY in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Dosis 0,4 mg/kg per week

Talquetamab vertoonde een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek na subcutane toediening over een dosisbereik van 0,005 mg/kg tot 0,8 mg/kg per week (0,0125 tot 2 keer de aanbevolen dosis van 0,4 mg/kg per week). De gemiddelde accumulatieverhouding tussen de 1<sup>e</sup> en de 7<sup>e</sup> wekelijkse dosis talquetamab 0,4 mg/kg was respectievelijk 3,9- en 4,5-voudig voor  $C_{max}$  en  $AUC_{tau}$ .

De farmacokinetische parameters van talquetamab na de 1<sup>e</sup> en 7<sup>e</sup> aanbevolen wekelijkse dosis van 0,4 mg/kg worden weergegeven in tabel 10.

**Tabel 10: Farmacokinetische parameters van talquetamab na de eerste en de zevende aanbevolen wekelijkse dosis (0,4 mg/kg) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in MonumenTAL-1**

Farmacokinetische parameters	1 <sup>e</sup> dosis van 0,4 mg/kg	7 <sup>e</sup> dosis van 0,4 mg/kg
$T_{max}$ (dagen)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
$C_{max}$ (ng/ml)	1.568 ± 1.185 (n = 21)	3.799 ± 2.411 (n = 13)
$C_{dal}$ (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2.548 ± 1.308 (n = 13)
$AUC_{tau}$ (ng·u/ml)	178.101 ± 130.802 (n = 17)	607.297 ± 371.399 (n = 10)

$T_{max}$  = Tijd om de  $C_{max}$  te bereiken;  $C_{max}$  = Maximale waargenomen talquetamabconcentratie in serum;  $C_{dal}$  = Waargenomen talquetamabconcentratie in serum vóór de volgende dosis;  $AUC_{tau}$  = Oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve over het wekelijkse doseringsinterval. De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie, behalve voor  $T_{max}$  dat wordt gepresenteerd als mediaan (minimum, maximum).

### Dosis 0,8 mg/kg tweewekelijks

Talquetamab vertoonde een ongeveer dosisproportionele farmacokinetiek na subcutane toediening over een dosisbereik van 0,8 mg/kg tot 1,2 mg/kg tweewekelijks (1,0 tot 1,5 keer de aanbevolen dosis van 0,8 mg/kg tweewekelijks). De gemiddelde accumulatieverhouding tussen de 1<sup>e</sup> en de 5<sup>e</sup> tweewekelijkse dosis talquetamab 0,8 mg/kg was respectievelijk 2,3- en 2,2-voudig voor  $C_{max}$  en  $AUC_{tau}$ .

De farmacokinetische parameters van talquetamab na de 1<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> aanbevolen tweewekelijkse onderhoudsdosis van 0,8 mg/kg worden weergegeven in tabel 11.

**Tabel 11: Farmacokinetische parameters van talquetamab na de eerste en de vijfde aanbevolen tweewekelijkse (om de 2 weken) dosis (0,8 mg/kg) bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in MonumentAL-1**

Farmacokinetische parameters	1 <sup>e</sup> dosis van 0,8 mg/kg	5 <sup>e</sup> dosis van 0,8 mg/kg
T <sub>max</sub> (dagen)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2.507 ± 1.568 (n = 33)	4.161 ± 2.021 (n = 19)
C <sub>dal</sub> (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1.831 ± 841 (n = 17)
AUC <sub>tau</sub> (ng·u/ml)	675.764 ± 399.680 (n = 28)	1.021.059 ± 383.417 (n = 17)

T<sub>max</sub> = Tijd om de C<sub>max</sub> te bereiken; C<sub>max</sub> = Maximale waargenomen talquetamabconcentratie in serum; C<sub>dal</sub> = Waargenomen talquetamabconcentratie in serum vóór de volgende dosis; AUC<sub>tau</sub> = Oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve over het tweewekelijkse doseringsinterval. De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie, behalve voor T<sub>max</sub> dat wordt gepresenteerd als mediaan (minimum-maximum).

### Absorptie

Op basis van het populatiefarmacokinetische model was de typische waarde van de biologische beschikbaarheid van talquetamab bij subcutane toediening 62% ten opzichte van intraveneuze toediening.

Bij een wekelijks doseringsschema van 0,4 mg/kg was de mediane (bereik) T<sub>max</sub> van talquetamab na de 1<sup>e</sup> en 7<sup>e</sup> behandeldosis respectievelijk 3 (1 tot 8) dagen en 2 (1 tot 6) dagen.

Bij een tweewekelijks doseringsschema (om de 2 weken) van 0,8 mg/kg was de mediane (bereik) T<sub>max</sub> van talquetamab na de 1<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> behandeldosis respectievelijk 3 (2 tot 14) dagen en 3 (1 tot 8) dagen.

### Distributie

Op basis van het populatiefarmacokinetische model was de typische waarde van het distributievolume 4,3 l (22% CV [variatiecoëfficiënt]) voor het centrale compartiment en 5,8 l (83% CV) voor het perifere compartiment.

### Eliminatie

Talquetamab vertoonde zowel een lineaire tijdsafhankelijke als een tijdsafhankelijke klaring. Op basis van het populatiefarmacokinetische model en de post-hoc parameters van deelnemers die s.c.-doses kregen (N = 392), is de mediane totale klaring 1,64 l/dag bij initiële behandeling en 0,80 l/dag bij *steady state*. De tijdsafhankelijke klaring was goed voor 48,8% van de totale klaring bij de eerste behandeling en nam vervolgens exponentieel af tot < 5% rond week 16. Het concentratie-tijdprofiel op week 16 zou 90% van de *steady-state*-concentratie bereiken voor zowel het schema 0,4 mg/kg wekelijks als 0,8 mg/kg tweewekelijks. De mediane terminale halfwaardetijd was 7,56 dagen bij initiële behandeling, en 12,2 dagen bij *steady state*.

### Speciale populaties

De farmacokinetische analyse omvat 86% blanke (n = 424), 9% zwarte (n = 43), 2,2% Aziatische (n = 11), en 2,8% overige (n = 14) deelnemers. Op basis van de analyse van populatie-PK hadden ras of etniciteit, geslacht en lichaamsgewicht (bereik: 40 tot 143 kg) geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van talquetamab.

### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van TALVEY is niet onderzocht bij pediatrische patiënten van 17 jaar en jonger.

## Ouderen

Uit de resultaten van de populatiefarmacokinetische analyses blijkt dat leeftijd (33 tot 86 jaar) geen invloed had op de farmacokinetiek van talquetamab. Voor patiënten  $\geq 85$  jaar waren slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie tabel 12).

**Tabel 12: Aandeel ouderen in de farmacokinetische (PK) studies met talquetamab**

	<b>Leeftijd 65-74 (aantal ouderen / totaal aantal)</b>	<b>Leeftijd 75-84 (aantal ouderen / totaal aantal)</b>	<b>Leeftijd 85+ (aantal ouderen / totaal aantal)</b>
PK-studies	181/492	73/492	1/492

### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen officieel onderzoek met talquetamab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses geven aan dat lichte nierinsufficiëntie ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{absolute glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)} < 90 \text{ ml/min}$ ) of matige nierinsufficiëntie ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{absolute GFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) de farmacokinetiek van talquetamab niet significant beïnvloedde. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen officieel onderzoek met talquetamab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Met gebruikmaking van de NCI-classificatie geven de resultaten van populatiefarmacokinetische analyses aan dat milde leverinsufficiëntie (totaal bilirubine  $> 1$  tot  $1,5$  keer de bovengrens van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT), of totaal bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN) de farmacokinetiek van talquetamab niet significant beïnvloedde. Er zijn beperkte gegevens ( $n = 2$ ) beschikbaar over deelnemers met matige leverinsufficiëntie, terwijl er geen gegevens beschikbaar zijn over deelnemers met ernstige leverinsufficiëntie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een instrumentele molecule werd goed verdragen in algemene toxiciteitsstudies bij cynomolgusapen, maar de resultaten van deze studies met normale gezonde apen zijn beperkt vertaalbaar naar multipel-myeloompatiënten.

### Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van talquetamab te bepalen.

### Reproductietoxicologie en vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten van talquetamab op de reproductie en de foetale ontwikkeling te onderzoeken. Er is geen onderzoek uitgevoerd om de effecten van talquetamab op de vruchtbaarheid te evalueren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

EDTA-dinatriumzoutdihydraat  
IJsazijn  
Polysorbaat 20  
Natriumacetaattrihydraat  
Sucrose

Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

### Ongeopende injectieflacon

2 jaar

### Bereide spuit

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot maximaal 24 uur bij 2 tot 8 °C, gevolgd door maximaal 24 uur bij een temperatuur van 15 tot 30 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik; deze mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Weggooien indien langer dan 24 uur gekoeld of langer dan 24 uur bij omgevingstemperatuur bewaard.

De bereide spuit moet beschermd tegen licht worden bewaard.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie

1,5 ml oplossing voor injectie in een glazen type 1 injectieflacon met een elastomeren stop en een aluminium afdichting met een lichtgroene flip-off dop, die 3 mg talquetamab bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

### TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie

1 ml oplossing voor injectie in een glazen type 1 injectieflacon met een elastomeren stop en een aluminium afdichting met een violetkleurige flip-off dop, die 40 mg talquetamab bevat.

Verpakking met 1 injectieflacon.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De injectieflacons met TALVEY worden geleverd als gebruiksklare oplossing voor injectie die vóór toediening niet hoeft te worden verdund.

TALVEY-injectieflacons van verschillende concentraties mogen niet worden gecombineerd om de onderhoudsdosis te bereiken.

Voor de bereiding en toediening van TALVEY moet een aseptische werkwijze worden gebruikt.

### Bereiding van TALVEY

- Zie de volgende referentietabellen voor de bereiding van TALVEY
  - Gebruik tabel 13 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,01 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 2 mg/ml.

**Tabel 13: Dosis 0,01 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon TALVEY 2 mg/ml**

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,5 ml)
	<b>Dosis 0,01 mg/kg</b>	35 t/m 39	0,38	0,19
40 t/m 45		0,42	0,21	1
46 t/m 55		0,5	0,25	1
56 t/m 65		0,6	0,3	1
66 t/m 75		0,7	0,35	1
76 t/m 85		0,8	0,4	1
86 t/m 95		0,9	0,45	1
96 t/m 105		1,0	0,5	1
106 t/m 115		1,1	0,55	1
116 t/m 125		1,2	0,6	1
126 t/m 135		1,3	0,65	1
136 t/m 145		1,4	0,7	1
146 t/m 155		1,5	0,75	1
156 t/m 160		1,6	0,8	1

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 14 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,06 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 2 mg/ml.

**Tabel 14: Dosis 0,06 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon TALVEY 2 mg/ml**

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,5 ml)
	<b>Dosis 0,06 mg/kg</b>	35 t/m 39	2,2	1,1
40 t/m 45		2,6	1,3	1
46 t/m 55		3	1,5	1
56 t/m 65		3,6	1,8	2
66 t/m 75		4,2	2,1	2
76 t/m 85		4,8	2,4	2
86 t/m 95		5,4	2,7	2
96 t/m 105		6	3	2
106 t/m 115		6,6	3,3	3
116 t/m 125		7,2	3,6	3
126 t/m 135		7,8	3,9	3
136 t/m 145		8,4	4,2	3
146 t/m 155		9	4,5	3
156 t/m 160		9,6	4,8	4

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 15 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,4 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 40 mg/ml.



**Tabel 15: Dosis 0,4 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon TALVEY 40 mg/ml**

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,0 ml)
<b>Dosis 0,4 mg/kg</b>	35 t/m 39	14,8	0,37	1
	40 t/m 45	16	0,4	1
	46 t/m 55	20	0,5	1
	56 t/m 65	24	0,6	1
	66 t/m 75	28	0,7	1
	76 t/m 85	32	0,8	1
	86 t/m 95	36	0,9	1
	96 t/m 105	40	1	1
	106 t/m 115	44	1,1	2
	116 t/m 125	48	1,2	2
	126 t/m 135	52	1,3	2
	136 t/m 145	56	1,4	2
	146 t/m 155	60	1,5	2
156 t/m 160	64	1,6	2	

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 16 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,8 mg/kg met de injectieflacon met TALVEY 40 mg/ml.

**Tabel 16: Dosis 0,8 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon TALVEY 40 mg/ml**

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,0 ml)
<b>Dosis 0,8 mg/kg</b>	35 t/m 39	29,6	0,74	1
	40 t/m 45	34	0,85	1
	46 t/m 55	40	1	1
	56 t/m 65	48	1,2	2
	66 t/m 75	56	1,4	2
	76 t/m 85	64	1,6	2
	86 t/m 95	72	1,8	2
	96 t/m 105	80	2	2
	106 t/m 115	88	2,2	3
	116 t/m 125	96	2,4	3
	126 t/m 135	104	2,6	3
	136 t/m 145	112	2,8	3
	146 t/m 155	120	3	3
156 t/m 160	128	3,2	4	

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Controleer dat de TALVEY-oplossing voor injectie kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vreemde deeltjes bevat.
- Haal de TALVEY-injectieflacon van de juiste sterkte uit de gekoelde opslag (2 °C – 8 °C) en breng deze gedurende ten minste 15 minuten op omgevingstemperatuur (15 °C – 30 °C). Verwarm TALVEY niet op een andere manier.
- Draai de injectieflacon, na het bereiken van de omgevingstemperatuur, ongeveer 10 seconden voorzichtig rond om te mengen. Niet schudden.
- Zuig het vereiste TALVEY-injectievolume met behulp van een overloopnaald op uit de injectieflacon(s) in een injectiespuit van de juiste grootte.
  - Elk injectievolume mag niet meer dan 2,0 ml bedragen. Verdeel doses waarvoor meer dan 2,0 ml nodig is gelijkmatig over meerdere spuiten.
- TALVEY is compatibel met injectienaalden van roestvrij staal en injectiespuiten van polypropyleen of polycarbonaat.

- Vervang de overloopnaald door een naald voor injectie van de juiste grootte.
- Als de bereide spuit in de koelkast wordt bewaard, laat de oplossing dan voor toediening op omgevingstemperatuur komen.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2023

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar TALVEY op de markt komt alle patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze talquetamab gebruiken, toegang hebben tot/voorzien worden van de patiëntenkaart die patiënten informeert en uitleg geeft over de risico's van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS. De patiëntenkaart bevat ook een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen dat de patiënt talquetamab krijgt.

De kernpunten op de patiëntenkaart zijn:

- een beschrijving van de belangrijkste klachten en symptomen van CRS en neurologische toxiciteit, waaronder ICANS;
- een beschrijving van wanneer de patiënt dringend zorg moet vragen van de zorgverlener of spoedeisende zorg moet vragen als er zich klachten en symptomen van CRS of neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, voordoen;
- een herinnering dat patiënten gedurende 48 uur na toediening van alle doses van het opstartdoseringschema in de nabijheid moeten blijven van een gezondheidsinstelling;
- de contactgegevens van de voorschrijvend arts.

#### Voorlichtingsprogramma voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Vóór de lancering van talquetamab in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de opmaak van het educatief materiaal.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar talquetamab in de handel wordt gebracht, alle zorgverleners die talquetamab naar verwachting zullen voorschrijven of toedienen, medisch voorlichtingsmateriaal krijgen om:

- te zorgen voor bewustzijn van het risico van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, en aanbevelingen om het risico te helpen minimaliseren, inclusief informatie over de frequentie, ernst en tijd tot het optreden zoals waargenomen bij patiënten behandeld met talquetamab;
- identificatie van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, te vergemakkelijken;
- behandeling van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, te vergemakkelijken;
- monitoring van neurologische toxiciteit, waaronder ICANS, te vergemakkelijken;
- ervoor te zorgen dat bijwerkingen adequaat en passend worden gerapporteerd.

#### **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
<p>Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van talquetamab te bevestigen, geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en die tijdens of na de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van studie 64407564MMY3002, een gerandomiseerde fase III-studie waarin talquetamab s.c. in combinatie met daratumumab s.c. en pomalidomide (Tal-DP) of talquetamab s.c. in combinatie met daratumumab s.c. (Tal-D) wordt vergeleken met daratumumab s.c., pomalidomide en dexamethason (DPd), bij deelnemers met recidiverend of refractair multipel myeloom.</p>	<p>April 2027</p>
<p>Om de veiligheid op lange termijn verder te karakteriseren bij proefpersonen met multipel myeloom die eerder zijn behandeld met <math>\geq 3</math> eerdere therapielijnen, waaronder een immunomodulerend middel, een PI en een anti-CD38-antilichaam, en bij wie ziekteprogressie is vastgesteld tijdens of na de laatste therapie, moet de vergunninghouder een bijgewerkt veiligheidsrapport indienen van 64407564MMY1001, een fase I/II, eerste bij de mens uitgevoerde, open-label, dosis-escalatiestudie van talquetamab, een gehumaniseerd GPRC5D x CD3 bispecifiek antilichaam, bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom.</p>	<p>April 2025</p>

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS (2 mg/ml)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TALVEY 2 mg/ml oplossing voor injectie  
talquetamab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon van 1,5 ml bevat 3 mg talquetamab (2 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: EDTA-dinatriumzoutdihydraat, ijsazijn, polysorbaat 20, natriumacetaattrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

3 mg/1,5 ml

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1748/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON (2 mg/ml)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

TALVEY 2 mg/ml injectie  
talquetamab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3 mg/1,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS (40 mg/ml)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TALVEY 40 mg/ml oplossing voor injectie  
talquetamab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon van 1 ml bevat 40 mg talquetamab (40 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: EDTA-dinatriumzoutdihydraat, ijsazijn, polysorbaat 20, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

40 mg/1 ml

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1748/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON (40 mg/ml)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

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

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

40 mg/1 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Talvey 2 mg/ml oplossing voor injectie Talvey 40 mg/ml oplossing voor injectie talquetamab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Talvey en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Talvey en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Talvey is een geneesmiddel tegen kanker. Het bevat de werkzame stof 'talquetamab'. Talquetamab is een antilichaam. Dat is een soort eiwit dat specifieke doelen in uw lichaam herkent en het maakt zich daaraan vast. Het is gemaakt om zich vast te maken aan het eiwit GPRC5D (*G Protein-coupled receptor familie C groep 5 lid D*) dat op de kankercellen van multipel myeloom zit. Het maakt zich ook vast aan CD3, een eiwit op T-cellen (een soort witte bloedcellen). T-cellen zijn een onderdeel van de natuurlijke afweer van het lichaam. Ze helpen het lichaam te beschermen tegen infectie. Ze kunnen ook de kankercellen vernietigen. Wanneer dit medicijn zich vastmaakt aan deze cellen brengt het de kankercellen en de T-cellen bij elkaar. Dit moedigt de T-cellen aan om de kankercellen van multipel myeloom te vernietigen.

Dit middel is voor de behandeling van volwassenen met multipel myeloom. Dat is een kanker van het beenmerg.

Het wordt gebruikt als patiënten minstens drie andere soorten behandelingen hebben gehad die niet hebben gewerkt of die niet meer werken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik dit middel niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Twijfelt u of u allergisch bent? Praat dan eerst met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**



Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

### Ernstige bijwerkingen

Na het starten met dit middel kunt u ernstige bijwerkingen krijgen. U moet het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen als u deze krijgt. U heeft hiervoor mogelijk onmiddellijk medische hulp nodig.

### **Zeg het meteen tegen uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende dingen merkt:**

- klachten van een ziekte met de naam 'cytokine release-syndroom' (CRS). CRS is een ernstige afweerreactie. De klachten zijn bijvoorbeeld koorts, lage bloeddruk, koude rillingen, moeite met ademen, moe zijn, hoofdpijn, een snelle hartslag en meer leverenzymen in uw bloed dan normaal.
- effecten op uw zenuwstelsel. Klachten hiervan zijn onder meer zich verward of gedesoriënteerd voelen, slaperig zijn, minder alert zijn, trager of moeite hebben met denken, anders denken of verminderd bewustzijn, verward zijn, moeite hebben met spreken en begrijpen wat er gezegd wordt. Sommige van deze effecten kunnen een teken zijn van een ernstige reactie van uw afweersysteem, met de naam ICANS. Dat staat voor 'immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom'.
- problemen met de mond zoals verlies van smaak, droge mond, moeite met slikken en ontsteking van het slijmvlies in de mond.
- problemen met uw huid zoals uitslag, roodheid en problemen met de nagels.
- het warm hebben, koorts, koude rillingen of bibberen, zere keel of zweren in de mond kunnen klachten van een infectie zijn.

### Talvey en vaccins

Bent u pas geleden gevaccineerd of gaat u een vaccinatie krijgen? Praat hierover met uw arts of verpleegkundige voordat u Talvey krijgt. Het kan zijn dat uw afweersysteem (de natuurlijke verdediging van uw lichaam) niet goed reageert op een vaccinatie als u dit middel gebruikt.

U mag geen levende vaccins, een bepaald soort vaccin, krijgen vanaf ten minste 4 weken vóór de behandeling met Talvey tot ten minste 4 weken na uw laatste dosis.

### Onderzoeken en controles

**Voordat** u dit middel krijgt, controleert uw arts uw bloed. Dit is om te kijken naar de hoeveelheid van verschillende cellen in uw bloed en om te controleren op tekenen van een infectie. Infecties worden behandeld voordat u met dit middel begint;

**Nadat** u start met dit middel controleert uw arts of u bijwerkingen heeft. Regelmatig controleert uw arts ook uw aantal bloedcellen. Het aantal cellen in uw bloed en andere bestanddelen in uw bloed kunnen verminderen tijdens het gebruik van dit middel.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen of jongeren onder de 18 jaar mogen dit middel niet krijgen. Het is niet bekend welk effect dit bij hen zal hebben, omdat het bij jongeren niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Talvey nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidenmiddelen.

### **Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding**

#### Zwangerschap en anticonceptie

Dit middel kan van de moeder worden overgedragen op de ongeboren baby. De effecten van dit middel op de zich ontwikkelende foetus zijn onbekend. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Wordt u zwanger tijdens de behandeling met dit middel? Zeg dat dan meteen tegen uw arts of verpleegkundige.

Kunt u zwanger worden? Gebruik dan goede voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling. Doe dit ook nog tot 3 maanden nadat de behandeling met dit middel is gestopt. Uw arts controleert of u zwanger bent voordat de behandeling begint.

Wordt uw partner zwanger tijdens uw behandeling met dit middel? Zeg dat dan meteen tegen uw arts.

Heeft u dit middel gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan mag uw pasgeboren baby geen levende vaccins krijgen totdat hij of zij ten minste vier weken oud is.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Er kan een risico zijn voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Vraag uw arts om advies voordat u met dit geneesmiddel begint. U en uw arts beslissen dan of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby. Besluit u samen met uw arts om te stoppen met dit middel? Dan mag u in de 3 maanden na het stoppen met de behandeling geen borstvoeding geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen kunnen zich tijdens het gebruik van dit middel moe, duizelig of verward voelen. Bestuur geen voertuigen, gebruik geen gereedschap, bedien geen machines. Doe dit niet vanaf het moment dat u uw eerste dosis krijgt tot ten minste 48 uur na het krijgen van uw onderhoudsdosis van dit middel. Of volg de aanwijzingen van uw arts.

### **Talvey bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe wordt dit middel gegeven?**

### **Hoeveel krijgt u?**

U krijgt dit middel onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met multipel myeloom. Uw arts bepaalt hoeveel van dit middel u moet krijgen. De dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.

U krijgt dit middel eenmaal per week of eenmaal per 2 weken, afhankelijk van de dosis, als volgt:

#### 0,4 mg/kg eenmaal per week:

- Uw eerste dosis is 0,01 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- Uw tweede dosis, die u 2-4 dagen daarna krijgt, is 0,06 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- Uw derde dosis is een 'onderhoudsdosis' van 0,4 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht. Deze krijgt u 2-4 dagen na uw tweede dosis.
- Na uw derde dosis krijgt u eenmaal per week een 'onderhoudsdosis'.
- De behandeling gaat door zolang dit middel bij u werkt.

Na elk van uw eerste drie doses controleert uw arts u op bijwerkingen. Dit gebeurt gedurende 2 dagen na elke dosis. Na elk van uw eerste drie doses moet u in de buurt van een ziekenhuis blijven voor het geval u bijwerkingen krijgt.

Krijgt u bijwerkingen na een van uw eerste twee doses? Dan kan uw arts beslissen om tot 7 dagen te wachten voordat u uw volgende dosis krijgt.

#### 0,8 mg/kg eenmaal per 2 weken:

- Uw eerste dosis is 0,01 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- Uw tweede dosis, die u 2-4 dagen daarna krijgt, is 0,06 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- Uw derde dosis, die u 2-4 dagen daarna krijgt, is 0,4 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- Uw vierde dosis is een 'onderhoudsdosis' van 0,8 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht. Deze krijgt u 2-4 dagen na uw derde dosis.
- Na uw vierde dosis krijgt u om de 2 weken een 'onderhoudsdosis'.
- De behandeling gaat door zolang dit middel bij u werkt.

Na elk van uw eerste vier doses controleert uw arts u op bijwerkingen. Dit gebeurt gedurende 2 dagen na elke dosis. Na elk van uw eerste vier doses moet u in de buurt van een ziekenhuis blijven voor het geval u bijwerkingen krijgt.

Krijgt u bijwerkingen na een van uw eerste drie doses? Dan kan uw arts beslissen om tot 7 dagen te wachten voordat u uw volgende dosis krijgt.

Samen met uw arts besluit u of u dit middel eenmaal per week (0,4 mg/kg) krijgt of om de twee weken (0,8 mg/kg).

#### **Hoe krijgt u dit middel?**

Een arts of verpleegkundige geeft u dit middel als een injectie onder uw huid ('subcutane' injectie). U krijgt het in de buikstreek of in de dij.

#### **Andere geneesmiddelen die u ook krijgt tijdens de behandeling met dit middel**

U krijgt geneesmiddelen vóór elk van uw eerste drie doses (als u 0,4 mg/kg lichaamsgewicht krijgt) of vóór elk van de eerste vier doses (als u 0,8 mg/kg lichaamsgewicht krijgt). Deze helpen om de kans op bijwerkingen te verlagen. Dat kunnen deze middelen zijn:

- middelen die het risico op een allergische reactie verlagen (antihistaminica);
- middelen die het risico op ontstekingen verlagen (corticosteroiden);
- middelen die het risico op koorts verlagen (zoals paracetamol).

U kunt deze middelen ook krijgen bij latere doses van Talvey. Dat is afhankelijk van de klachten die u heeft.

U kunt ook extra geneesmiddelen krijgen, afhankelijk van de klachten die u heeft of uw medische geschiedenis.

#### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Uw arts of verpleegkundige dient dit middel toe. Als u te veel krijgt (een overdosis), controleert uw arts of u bijwerkingen krijgt.

#### **Bent u uw afspraak voor het krijgen van dit middel vergeten?**

Het is erg belangrijk dat u naar alle afspraken komt om te zorgen dat de behandeling werkt. Heeft u een afspraak overgeslagen? Maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

## **Ernstige bijwerkingen**

Roep onmiddellijk medisch hulp in als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt. Deze kunnen ernstig en zelfs dodelijk zijn.

### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):**

- immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), een ernstige afweerreactie. Dit kan uw zenuwstelsel beschadigen. Dit zijn enkele klachten:
  - zich verward voelen
  - minder alert of bewust zijn
  - gedesoriënteerd zijn
  - slaperig zijn
  - weinig energie hebben
  - moeite hebben met denken en het denken gaat traag
- 'cytokine release'-syndroom (CRS), een ernstige afweerreactie. CRS kan klachten geven zoals:
  - koorts
  - lage bloeddruk
  - koude rillingen
  - weinig zuurstof in het bloed
  - hoofdpijn
  - een snelle hartslag
  - meer leverenzymen in het bloed dan normaal
- weinig 'neutrofielen' (neutropenie), een soort witte bloedcellen die helpen te vechten tegen een infectie
- weinig bloedplaatjes (trombocytopenie), die helpen het bloed te stollen

Vertel het uw arts meteen als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen krijgt.

## **Andere bijwerkingen**

Andere bijwerkingen staan in de lijst hieronder. Krijgt u een van deze bijwerkingen? Vertel dit tegen uw arts of verpleegkundige.

### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):**

- problemen met de nagels
- pijn in spieren en botten (muskuloskeletale pijn)
- weinig rode bloedcellen (bloedarmoede)
- zich moe voelen
- koude rillingen
- gewichtsverlies
- abnormaal droge huid of (slijm)vliezen zoals de mond en de ogen (xerose)
- weinig lymfocyten (lymfopenie), een soort witte bloedcellen
- probleem met het maken of controleren van beweging (motorische stoornis)
- zich duizelig voelen
- beschadiging van zenuwen; daardoor kunt u last krijgen van tintelingen, een verdoofd gevoel, pijn of juist verlies van pijngevoel (sensorische neuropathie)
- beschadiging of ziekte die invloed heeft op de hersenfunctie (encefalopathie)
- diarree
- misselijkheid
- verstopping
- maagpijn
- overgeven (braken)
- infectie van de neus, bijholtes of keel (bovenste-luchtweginfectie)
- jeuk (pruritus)
- verminderde eetlust
- pijn

- weinig witte bloedcellen (leukopenie)
- lage hoeveelheden van de stof kalium in het bloed (hypokaliëmie)
- lage hoeveelheden van de stof fosfaat in het bloed (hypofosfatemie)
- lage hoeveelheden van de stof magnesium in het bloed (hypomagnesiëmie)
- lage hoeveelheid 'immunoglobulinen', een soort antistof in het bloed (hypogammaglobulinemie), waardoor u makkelijker infecties krijgt
- zwelling door ophoping van vocht in het lichaam (oedeem)
- irritatie of pijn op de plaats van de injectie
- meer leverenzymen in uw bloed
- COVID-19 infectie
- bloedonderzoek kan laten zien dat uw bloed er langer over doet om te stollen (verlaagd fibrinogeen, verhoogd INR en verlenging van PTT)
- bacteriële infectie
- pijn in de mond
- schimmelinfectie
- koorts (pyrexie)
- hoofdpijn
- ademtekort (dyspneu)
- hoesten
- problemen met de mond en het slikken, zoals verandering van smaak (dysgeusie), droge mond, moeite met slikken (dysfagie) en ontsteking van de slijmvliezen in de mond (stomatitis)
- problemen met de huid, zoals huiduitslag

**Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):**

- haaruitval
- bloeding, die ernstig kan zijn (hemorragie)
- ontsteking van de longen (pneumonie)
- virusinfectie
- bloedvergiftiging (sepsis)
- weinig van een soort witte bloedcellen (neutrofielen), met koorts

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Uw arts bewaart dit middel in het ziekenhuis. De volgende informatie is daarom voornamelijk bedoeld voor professionele zorgverleners.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Controleer de oplossing voor gebruik op deeltjes of verkleuring. De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als het troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Geneesmiddelen mogen niet door de gootsteen of de WC worden gespoeld en niet in de vuilnisbak worden gegooid. Uw zorgverlener zal de geneesmiddelen afvoeren die niet meer worden gebruikt. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is talquetamab. Dit middel is er in twee verschillende sterktes:
  - 2 mg/ml – één injectieflacon met 1,5 ml bevat 3 mg talquetamab
  - 40 mg/ml – één injectieflacon met 1 ml bevat 40 mg talquetamab
- De andere stoffen in dit middel zijn EDTA-dinatriumzoutdihydraat, ijszijn, polysorbaat 20, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties (zie 'Talvey bevat natrium' in rubriek 2).

### Hoe ziet Talvey eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Talvey is een oplossing voor injectie (injectie) en is een kleurloze tot lichtgele vloeistof. Talvey zit in een kartonnen doos met 1 glazen injectieflacon.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**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  
Tel: +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

## Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

## Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De injectieflacons met Talvey worden geleverd als gebruiksklare oplossing voor injectie die vóór toediening niet hoeft te worden verdund.

Talvey-injectieflacons van verschillende concentraties mogen niet worden gecombineerd om de onderhoudsdosis te bereiken.

Voor de bereiding en toediening van Talvey moet een aseptische werkwijze worden gebruikt.

### Bereiding van Talvey

- Zie de volgende referentietabellen voor de bereiding van Talvey
  - Gebruik tabel 1 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,01 mg/kg met de injectieflacon met Talvey 2 mg/ml.

**Tabel 1: Dosis 0,01 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon Talvey 2 mg/ml**

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,5 ml)
<b>Dosis 0,01 mg/kg</b>	35 t/m 39	0,38	0,19	1
	40 t/m 45	0,42	0,21	1
	46 t/m 55	0,5	0,25	1
	56 t/m 65	0,6	0,3	1
	66 t/m 75	0,7	0,35	1
	76 t/m 85	0,8	0,4	1
	86 t/m 95	0,9	0,45	1
	96 t/m 105	1,0	0,5	1
	106 t/m 115	1,1	0,55	1
	116 t/m 125	1,2	0,6	1
	126 t/m 135	1,3	0,65	1
	136 t/m 145	1,4	0,7	1
	146 t/m 155	1,5	0,75	1
156 t/m 160	1,6	0,8	1	

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)



- Gebruik tabel 2 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,06 mg/kg met de injectieflacon met Talvey 2 mg/ml.

**Tabel 2: Dosis 0,06 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon Talvey 2 mg/ml**

Dosis 0,06 mg/kg	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,5 ml)
		35 t/m 39	2,2	1,1
	40 t/m 45	2,6	1,3	1
	46 t/m 55	3	1,5	1
	56 t/m 65	3,6	1,8	2
	66 t/m 75	4,2	2,1	2
	76 t/m 85	4,8	2,4	2
	86 t/m 95	5,4	2,7	2
	96 t/m 105	6	3	2
	106 t/m 115	6,6	3,3	3
	116 t/m 125	7,2	3,6	3
	126 t/m 135	7,8	3,9	3
	136 t/m 145	8,4	4,2	3
	146 t/m 155	9	4,5	3
	156 t/m 160	9,6	4,8	4

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 3 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,4 mg/kg met de injectieflacon met Talvey 40 mg/ml.

**Tabel 3: Dosis 0,4 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon Talvey 40 mg/ml**

Dosis 0,4 mg/kg	Lichaamsgewicht t (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,0 ml)
		35 t/m 39	14,8	0,37
	40 t/m 45	16	0,4	1
	46 t/m 55	20	0,5	1
	56 t/m 65	24	0,6	1
	66 t/m 75	28	0,7	1
	76 t/m 85	32	0,8	1
	86 t/m 95	36	0,9	1
	96 t/m 105	40	1	1
	106 t/m 115	44	1,1	2
	116 t/m 125	48	1,2	2
	126 t/m 135	52	1,3	2
	136 t/m 145	56	1,4	2
	146 t/m 155	60	1,5	2
	156 t/m 160	64	1,6	2

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Gebruik tabel 4 om op basis van het actuele lichaamsgewicht van de patiënt de totale dosis, het injectievolume en het aantal benodigde injectieflacons te bepalen voor de dosis van 0,8 mg/kg met de injectieflacon met Talvey 40 mg/ml.

**Tabel 4: Dosis 0,8 mg/kg: injectievolumes met injectieflacon Talvey 40 mg/ml**

	Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis <sup>a</sup> (mg)	Injectievolume (ml)	Aantal injectieflacons (1 injectieflacon = 1,0 ml)
<b>Dosis 0,8 mg/kg</b>	35 t/m 39	29,6	0,74	1
	40 t/m 45	34	0,85	1
	46 t/m 55	40	1	1
	56 t/m 65	48	1,2	2
	66 t/m 75	56	1,4	2
	76 t/m 85	64	1,6	2
	86 t/m 95	72	1,8	2
	96 t/m 105	80	2	2
	106 t/m 115	88	2,2	3
	116 t/m 125	96	2,4	3
	126 t/m 135	104	2,6	3
	136 t/m 145	112	2,8	3
	146 t/m 155	120	3	3
156 t/m 160	128	3,2	4	

<sup>a</sup> De totale dosis (mg) wordt berekend op basis van het afgeronde injectievolume (ml)

- Controleer dat de Talvey-oplossing voor injectie kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is of vreemde deeltjes bevat.
- Haal de Talvey-injectieflacon van de juiste sterkte uit de gekoelde opslag (2 C – 8°C) en breng deze gedurende ten minste 15 minuten op omgevingstemperatuur (15 C – 30°C). Verwarm Talvey niet op een andere manier.
- Draai de injectieflacon, na het bereiken van de omgevingstemperatuur, ongeveer 10 seconden voorzichtig rond om te mengen. Niet schudden.
- Zuig het vereiste Talvey-injectievolume met behulp van een overloopnaald op uit de injectieflacon(s) in een injectiespuit van de juiste grootte.
  - Elk injectievolume mag niet meer dan 2,0 ml bedragen. Verdeel doses waarvoor meer dan 2,0 ml nodig is gelijkmatig over meerdere spuiten.
- Talvey is compatibel met injectienaalden van roestvrij staal en injectiespuiten van polypropyleen en polycarbonaat.
- Vervang de overloopnaald door een naald voor injectie van de juiste grootte.

#### *Toediening van Talvey*

- Talvey moet met een subcutane injectie worden toegediend.
- Talvey moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met geschikte medische apparatuur en personeel om ernstige reacties, waaronder CRS, te behandelen.
- Injecteer het benodigde Talvey-volume in het subcutane weefsel van de buik (injectieplaats van voorkeur). Talvey kan ook op andere plaatsen in het subcutane weefsel worden geïnjecteerd (bijvoorbeeld in de dij). Als er meerdere injecties nodig zijn, moeten de Talvey-injecties op minimaal 2 cm van elkaar worden gezet.
- Niet injecteren in tatoeages, littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of niet intact is.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften