

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka o pojemności 1,5 ml zawiera 3 mg talkwetamabu (2 mg/ml).

### TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka o pojemności 1 ml zawiera 40 mg talkwetamabu (40 mg/ml).

Talkwetamab jest humanizowaną immunoglobuliną g4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi sprzężonemu z białkiem G z rodziny C, grupa 5, członek D (GPRC5D) i receptorom różnicowania klastra 3 (CD3), wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolalności 287-290 mOsm/kg.

## 4. DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkt TALVEY jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym TALVEY powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt TALVEY powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

## Dawkowanie

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej).

Produkt TALVEY należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z tabelą 1. U pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg masy ciała raz na tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie.

**Tabela 1: Zalecana dawka produktu leczniczego TALVEY**

| Schemat dawkowania                        | Faza                                       | Dzień                                 | dawka produktu leczniczego TALVEY <sup>a</sup> |
|---|--|---------------------------------------|--|
| <b>Schemat dawkowania co tydzień</b>      | Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki | Dzień 1                               | 0,01 mg/kg                                     |
|   |  | Dzień 3 <sup>b</sup>                  | 0,06 mg/kg                                     |
|   |  | Dzień 5 <sup>b</sup>                  | 0,4 mg/kg                                      |
|   | Faza leczenia                              | Następnie raz w tygodniu <sup>c</sup> | 0,4 mg/kg                                      |
| <b>Schemat dawkowania co dwa tygodnie</b> | Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki | Dzień 1                               | 0,01 mg/kg                                     |
|   |  | Dzień 3 <sup>b</sup>                  | 0,06 mg/kg                                     |
|   |  | Dzień 5 <sup>b</sup>                  | 0,4 mg/kg                                      |
|   |  | Dzień 7 <sup>b</sup>                  | 0,8 mg/kg                                      |
|   | Faza leczenia                              | Następnie co 2 tygodnie <sup>c</sup>  | 0,8 mg/kg                                      |

<sup>a</sup> Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie.

<sup>b</sup> Dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych.

<sup>c</sup> Zachować co najmniej 6-dniową przerwę między dawkami podawanymi co tydzień i co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami podawanymi co dwa tygodnie.

Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej, aby mogli być monitorowani przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek wstępnej fazy stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS (patrz punkt 4.4).

### *Czas trwania leczenia*

Pacjenci powinni być leczeni produktem leczniczym TALVEY do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

## Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY we wstępnej fazie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji.

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg lub odpowiednik)
- Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik)
- Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik)

Produkty lecznicze w premedykacji powinny być podane przed kolejnymi dawkami produktu leczniczego TALVEY u pacjentów, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2), lub u pacjentów, u których wystąpił CRS (tabela 3).

### Zapobieganie zakażeniu

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy rozważyć zastosowanie profilaktyki w celu zapobiegania zakażeniom, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

### Opóźnienia podania dawki

W przypadku opóźnienia podania dawki produktu leczniczego TALVEY, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2 i odpowiednio wznowić dawkowanie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie (patrz Dawkowanie powyżej). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

**Tabela 2: Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania terapii produktem leczniczym TALVEY po opóźnieniu podania dawki**

| Schemat dawkowania               | Ostatnia podana dawka | Czas od podania ostatniej dawki | Zalecenia dla produktu leczniczego TALVEY* |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--|
| Schemat dawkowania co tydzień    | 0,01 mg/kg            | Więcej niż 7 dni                | Wznović w dawce 0,01 mg/kg                 |
|                                  | 0,06 mg/kg            | 8 do 28 dni                     | Powtórzyć dawkę 0,06 mg/kg                 |
|                                  |                       | Więcej niż 28 dni               | Wznović w dawce 0,01 mg/kg                 |
|                                  | 0,4 mg/kg             | 8 do 35 dni                     | Powtórzyć dawkę 0,4 mg/kg                  |
|                                  |                       | 36 do 56 dni                    | Wznović w dawce 0,06 mg/kg                 |
| Więcej niż 56 dni                |                       | Wznović w dawce 0,01 mg/kg      |  |
| Schemat dawkowania co 2 tygodnie | 0,01 mg/kg            | Więcej niż 7 dni                | Wznović w dawce 0,01 mg/kg                 |
|                                  | 0,06 mg/kg            | 8 do 28 dni                     | Powtórzyć dawkę 0,06 mg/kg                 |
|                                  |                       | Więcej niż 28 dni               | Wznović w dawce 0,01 mg/kg                 |
|                                  | 0,4 mg/kg             | 8 do 35 dni                     | Powtórzyć dawkę 0,4 mg/kg                  |
|                                  |                       | 36 do 56 dni                    | Wznović w dawce 0,06 mg/kg                 |
|                                  |                       | Więcej niż 56 dni               | Wznović w dawce 0,01 mg/kg                 |
|                                  | 0,8 mg/kg             | 14 do 35 dni                    | Powtórzyć dawkę 0,8 mg/kg                  |
|                                  |                       | 36 do 56 dni                    | Wznović w dawce 0,4 mg/kg                  |
| Więcej niż 56 dni                |                       | Wznović w dawce 0,01 mg/kg      |  |

\* Przed podaniem dawki produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. Po ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego TALVEY należy odpowiednio wznowić dawkowanie co tydzień lub co dwa tygodnie (patrz punkt 4.2).

### Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych

Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu opanowania toksyczności związanej z produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego TALVEY po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 2.

Zalecane działania dotyczące postępowania w przypadku CRS i ICANS przedstawiono w tabelach 3 i 4. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych - patrz tabela 6.

### Zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS)

CRS należy rozpoznać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Należy ocenić i leczyć inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia. W przypadku podejrzenia CRS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia CRS i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 3. Jeśli CRS wystąpi należy zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS. Należy rozważyć przeprowadzenie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

**Tabela 3: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku CRS**

| <b>Stopień CRS<sup>a</sup></b>  | <b>Działania z TALVEY</b>  | <b>Tocilizumab<sup>b</sup></b>  | <b>Kortykosteroidy<sup>c</sup></b>   |
|---|--|---|--|
| <b>Stopień 1</b><br><br>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$  | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia CRS.<br><br>Podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY.   | Można rozważyć zastosowanie.  | Nie dotyczy  |
| <b>Stopień 2</b><br><br>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania wazopresorów, lub</li> <li>• Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie<sup>e</sup> lub przedmuchu.</li> </ul>  | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia CRS.<br><br>Przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.<br><br>Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania. | Podawać tocilizumab <sup>c</sup> w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg).<br><br>Powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu.<br><br>Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.         | Jeśli w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia stosowania tocilizumabu nie nastąpi poprawa, należy podawać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin.<br><br>Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę przez 3 dni. |
| <b>Stopień 3</b><br><br>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub</li> <li>• Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o wysokim przepływie<sup>e</sup>, maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego</li> </ul> | <u>Czas trwania &lt; 48 godzin</u><br><br>Jak w stopniu 2.<br><br><u>Powtarzające się lub</u><br><u>Czas trwania &gt; 48 godzin</u><br><br>Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.   | Podawać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg).<br><br>W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu.<br><br>Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki. | W przypadku braku poprawy podawać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon (np. 10 mg dożylnie co 6 godzin).<br><br>Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę przez 3 dni.  |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <p><b>Stopień 4</b></p> <p>Temperatura <math>\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}</math> z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedociśnieniem tętniczym wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub</li> <li>• Zapotrzebowaniem na tlen przy dodatnim ciśnieniu (np. ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP], intubacja i wentylacja mechaniczna).</li> </ul> | <p>Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.</p> | <p>Podawać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg).</p> <p>W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu.</p> <p>Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.</p> | <p>Jak wyżej lub podawać metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dożylnie na dobę przez 3 dni, według uznania lekarza.</p> <p>W przypadku braku poprawy lub pogorszenia stanu należy rozważyć zmianę leków immunosupresyjnych.<sup>e</sup></p> |
|---|--|--|---|

<sup>a</sup> Na podstawie klasyfikacji ASTCT dla CRS (Lee i wsp. 2019).

<sup>b</sup> Szczegółowe informacje można znaleźć w drukach informacyjnych tocilizumabu.

<sup>c</sup> W przypadku CRS niereagującego na leczenie należy postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.

<sup>d</sup> Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy).

<sup>e</sup> Kaniula nosowa o małym przepływie -  $\leq 6$  l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie -  $> 6$  l/min.

*Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)*  
Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY i rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu ICANS należy zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS podsumowano w tabeli 4.

**Tabela 4: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS**

| Stopień ICANS <sup>a, b</sup>   | Jednocześnie CRS   | Brak jednoczesnego CRS  |
|---|--|---|
| <p><b>Stopień 1</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> wynik 7-9</p> <p>lub obniżony poziom świadomości<sup>d</sup>: wybudza się spontanicznie.</p> | <p>Postępowanie w przypadku CRS zgodnie z tabelą 3.</p> <p>Monitorowanie objawów neurologicznych i rozważenie konsultacji i oceny neurologicznej, według uznania lekarza.</p>                                | <p>Monitorowanie objawów neurologicznych i rozważenie konsultacji i oceny neurologicznej, według uznania lekarza.</p> |
|   | <p>Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia ICANS.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów drgawkowych.</p> |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>Stopień 2</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> wynik 3-6</p> <p>lub obniżony poziom świadomości<sup>d</sup>: budzi się w reakcji na głos.</p>  | <p>Podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3 dotyczącą leczenia CRS.</p> <p>W przypadku braku poprawy po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem, należy podawać deksametazon<sup>e</sup> w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeśli wcześniej nie stosowano innych kortykosteroidów. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p> | <p>Podawać deksametazon<sup>e</sup> w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p> |
| <p><b>Stopień 3</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> wynik 0-2<br/>(Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjenta można pobudzić (np. przytomny z afazją globalną) i zdolny do przeprowadzenia oceny)</p> <p>lub ma obniżony poziom świadomości<sup>d</sup>: budzi się tylko na bodziec dotykowy,</p> <p>lub występują napady drgawkowe:<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub</li> <li>• napady niedrgawkowe w elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji,</li> </ul> <p>lub występuje podwyższone ciśnienie śródczaszkowe: ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym<sup>d</sup>.</p>   | <p>Podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3 dotyczącą leczenia CRS.</p> <p>Podać deksametazon<sup>e</sup> 10 mg dożylnie z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p>  | <p>Podawać deksametazon<sup>e</sup> w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p>   |
| <p>Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia ICANS.</p> <p>Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i innych specjalistów w celu dalszej oceny.</p> <p>Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania.</p> <p><u>Pierwsze wystąpienie:</u><br/>Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia ICANS.</p> <p>Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania.</p> <p><u>Powtarzające się:</u><br/>Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.</p> |   |  |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p><b>Stopień 4</b></p> <p>ICE<sup>c</sup> wynik 0<br/>(Pacjent nie reaguje na bodźce i jest niezdolny do przeprowadzenia oceny ICE)</p> <p>lub ma obniżony poziom świadomości<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub</li> <li>• stupor lub śpiączka,</li> </ul> <p>lub występują napady drgawkowe:<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (&gt; 5 minut) lub</li> <li>• powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi,</li> </ul> <p>lub występują zaburzenia motoryczne<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny,</li> </ul> <p>lub występuje podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu<sup>d</sup>, z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub</li> <li>• postawa decerebralna lub dekortykalna, lub</li> <li>• porażenie nerwu czaszkowego VI, lub</li> <li>• obrzęk brodawkowy lub</li> <li>• triada Cushinga.</li> </ul> | <p>Podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3 dotyczącą leczenia CRS.</p> <p>Podać deksametazon<sup>e</sup> 10 mg dożylnie i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p> <p>Alternatywnie można rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni.</p> | <p>Podać deksametazon<sup>e</sup> w dawce 10 mg dożylnie i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.</p> <p>Alternatywnie można rozważyć podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dawce 1000 mg na dobę przez 3 dni; jeśli nastąpi poprawa, należy postępować jak powyżej.</p> |
| <p>Trwałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego TALVEY.</p> <p>Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i innych specjalistów w celu dalszej oceny.</p> <p>W przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego/obrzęku mózgu należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.</p>   |   |   |



- <sup>a</sup> Postępowanie zależy od najpoważniejszego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.
- <sup>b</sup> Ocena ASTCT 2019 dla ICANS.
- <sup>c</sup> Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do przeprowadzenia oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: **Orientację** (orientacja w roku, miesiącu, mieście, szpitalu = 4 punkty); **Nazywanie** (nazwanie 3 obiektów, np. wskazanie zegara, długopisu, guzika = 3 punkty); **Wykonywanie poleceń** (np. „pokazać 2 palce” lub „zamknąć oczy i wystawić język” = 1 punkt); **Pisanie** (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); i **Uwaga** (liczenie od 100 do tyłu przez dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie reaguje na bodźce i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.
- <sup>d</sup> Nie wynika z żadnej innej przyczyny.
- <sup>e</sup> Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

**Tabela 5: Zalecane postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej (z wyłączeniem ICANS)**

| Działanie niepożądane  | Nasilenie <sup>a</sup>                        | Postępowanie   |
|--|---|--|
| Toksyczność neurologiczna <sup>a</sup> (z wyłączeniem ICANS) | Stopień 1                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia lub ustabilizowania się objawów toksyczności neurologicznej.<sup>b</sup></li> </ul>   |
|  | Stopień 2<br>Stopień 3 (pierwsze wystąpienie) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy objawy toksyczności neurologicznej zmniejszą się do stopnia 1. lub niższego.<sup>b</sup></li> <li>Zastosować terapię wspomagającą.</li> </ul> |
|  | Stopień 3 (nawrót)<br>Stopień 4               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trwale odstawić stosowanie produktu leczniczego TALVEY.</li> <li>Zastosować terapię wspomagającą, np. intensywną terapię.</li> </ul>  |

<sup>a</sup> Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

<sup>b</sup> Tabela 2 przedstawia zalecenia dotyczące wznowiania leczenia produktem TALVEY, gdy nastąpiło opóźnienie w podaniu dawki.

#### Inne działania niepożądane

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych**

| Działanie niepożądane              | Nasilenie   | Modyfikacja dawki   |
|------------------------------------|---|---|
| Ciężkie infekcje (patrz punkt 4.4) | Wszystkie stopnie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie stosować schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z czynnym zakażeniem.</li> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY w fazie stopniowego zwiększania dawki do czasu ustąpienia zakażenia.</li> </ul> |
|                                    | Stopień 3-4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY w fazie leczenia do czasu poprawy stanu zakażenia do stopnia 2. lub niższego.</li> </ul>   |
| Cytopenie (patrz punkt 4.4)        | Bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $0,5 \times 10^9/l$  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofilów osiągnie wartość <math>0,5 \times 10^9/l</math> lub wyższą.</li> </ul>  |
|                                    | Gorączka neutropeniczna   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofilów osiągnie wartość <math>1,0 \times 10^9/l</math> lub wyższą i ustąpi gorączka.</li> </ul>  |
|                                    | Stężenie hemoglobiny mniejsze niż 8 g/dl  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu osiągnięcia stężenia hemoglobiny 8 g/dl lub wyższego.</li> </ul>  |
|                                    | Liczba płytek krwi poniżej 25 000/ $\mu$ L<br><br>Liczba płytek krwi między 25 000/ $\mu$ L a 50 000/ $\mu$ L z krwawieniem | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy liczba płytek krwi osiągnie 25 000/<math>\mu</math>l lub więcej i nie będzie oznak krwawienia.</li> </ul>  |

|   |   |   |
|---|---|---|
| Toksyczność w jamie ustnej, w tym utrata masy ciała (patrz punkt 4.4)       | Toksyczność niereagująca na leczenie wspomagające | Przerwać stosowanie TALVEY do czasu ustabilizowania się lub poprawy i rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania zmodyfikowanego harmonogramu w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli obecna dawka wynosi 0,4 mg/kg co tydzień, należy zmienić ją na 0,4 mg/kg co dwa tygodnie</li> <li>• Jeśli obecna dawka wynosi 0,8 mg/kg co dwa tygodnie, należy zmienić ją na 0,8 mg/kg co cztery tygodnie</li> </ul> |
| Reakcje skórne, w tym choroby paznokci (patrz punkt 4.4)                    | Stopień 3-4                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy działania niepożądane zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.</li> </ul>  |
| Inne niehematologiczne działania niepożądane <sup>a</sup> (patrz punkt 4.8) | Stopień 3-4                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu, gdy działania niepożądane zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.</li> </ul>  |

<sup>a</sup> Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane lub brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### Sposób podawania

Produkt TALVEY jest przeznaczony do podawania podskórnego.

Wymaganą objętość produktu leczniczego TALVEY należy wstrzyknąć w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TALVEY można wstrzyknąć w tkankę podskórną w innych miejscach (np. w udo). Jeśli wymagane są wielokrotne podania, miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.

Produktu leczniczego TALVEY nie wolno wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub obszary, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda lub uszkodzona.

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

##### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

##### Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt TALVEY może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. (patrz punkt 4.8). Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedociśnienie, dreszcze, niedotlenienie, ból głowy, tachykardię i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej, toksyczość neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Terapię produktem leczniczym TALVEY należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki TALVEY, a przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TALVEY podczas fazy stopniowego zwiększania dawki należy zastosować premedykację (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.2).

Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY. Potencjalne korzyści z leczenia należy dokładnie rozważyć w stosunku do ryzyka zdarzeń neurologicznych, a podczas podawania produktu leczniczego TALVEY tym pacjentom należy zachować zwiększoną ostrożność.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości. Należy unikać podczas CRS stosowania szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS (patrz punkt 4.2).

##### Toksyczość neurologiczna, w tym ICANS

Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały ciężkie lub zagrażające życiu toksyczne działania na układ nerwowy, w tym ICANS (patrz punkt 4.8).

Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały przypadki ICANS, w tym reakcje zakończone zgonem. Wystąpienie ICANS może być równoczesne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi stan splątania, obniżony poziom świadomości, dezorientację, senność, letarg i bradyfrenię.

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczości neurologicznej i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczości neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczości neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem

monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po następnej dawce produktu leczniczego TALVEY.

W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TALVEY, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Brak danych dotyczących stosowania talkwetamabu u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub z innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN ze względu na wykluczenie tych pacjentów z badania z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia ICANS.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn podczas fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY i przez 48 godzin po zakończeniu fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7).

#### *Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych*

Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywne opiekę medyczną i leczenie wspomagające.

#### Toksyczność w jamie ustnej

Działania toksyczne w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, dysfagia i zapalenie jamy ustnej występują bardzo często podczas terapii produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności w jamie ustnej. Pacjentom należy doradzić, aby zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności w obrębie jamy ustnej, a także należy zapewnić leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające może obejmować środki pobudzające wydzielanie śliny, płukanie jamy ustnej steroidami lub konsultację z dietetykiem. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Z czasem może wystąpić znaczna utrata masy ciała (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia należy regularnie kontrolować zmianę masy ciała. Klinicznie istotna utrata masy ciała powinna być poddana dalszej ocenie. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2).

#### Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym TALVEY i odpowiednio leczeni. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Produkt leczniczy TALVEY nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym ciężkim zakażeniem. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY, jak wskazano (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, gdy wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą wskazywać na zakażenie.

### Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem leczniczym TALVEY należy monitorować stężenie immunoglobulin. U pacjentów z hipogammaglobulinemią stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami.

### Cytopenie

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY obserwowano neutropenię stopnia 3. lub 4., gorączkę neutropeniczną i małopłytkowość. Większość cytopenii wystąpiła w ciągu pierwszych 8 do 10 tygodni. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

### Reakcje skórne

Produkt leczniczy TALVEY może powodować reakcje skórne, w tym wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, rumień, wysypkę rumieniową, a także zaburzenia paznokci (patrz punkt 4.8). Reakcje skórne, w tym progresję wysypki, należy monitorować w celu wczesnej interwencji i leczenia kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3. lub wyższego lub nasilającej się wysypki stopnia 1. lub 2. należy również podać doustne sterydy. W przypadku innych niż wysypka reakcji skórnych można rozważyć modyfikację dawki (patrz tabela 6).

W przypadku reakcji skórnych i zaburzeń paznokci należy wstrzymać podawanie produktu TALVEY w zależności od stopnia nasilenia i postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2).

### Szczepionki

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu leczniczego TALVEY. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TALVEY. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Nieoczekiwane narażenie podczas ciąży, patrz punkt 4.6.

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.6).

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji.

Talkwetamab powoduje uwalnianie cytokin (patrz punkt 5.1), które mogą hamować aktywność cytochromu P450 (CYP), potencjalnie powodując zwiększoną ekspozycję substratów CYP.

Największe ryzyko interakcji występuje od rozpoczęcia fazy stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY do 9 dni po pierwszej dawce terapeutycznej lub podczas i po zdarzeniu CRS (patrz punkt 4.4). W tym okresie należy monitorować toksyczność lub stężenia produktów leczniczych, które są substratami CYP (np. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) i w przypadku których minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanych leków będących substratami CYP (np. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6).

#### **4.6 Płodność, ciąża i laktacja**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy sprawdzić czy kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 3 miesiące po ostatniej dawce produktu leczniczego TALVEY.

##### Ciąża

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego TALVEY u kobiet w ciąży ani danych z badań na zwierzętach pozwalających ocenić ryzyko stosowania produktu leczniczego TALVEY w ciąży. Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego talkwetamab, może być potencjalnie przenoszony od matki do rozwijającego się płodu. Wpływ produktu leczniczego TALVEY na rozwijający się płód nie jest znany. Produkt leczniczy TALVEY nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Jeśli produkt leczniczy TALVEY jest przyjmowany w czasie ciąży, u noworodków można spodziewać się zmniejszonej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki. W związku z tym szczepienia noworodków szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje, takimi jak szczepionka BCG, należy odłożyć do 4. tygodnia życia.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy talkwetamab przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ potencjał wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią jest nieznanym dla produktu leczniczego TALVEY, pacjentki nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym TALVEY i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki.

##### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu talkwetamabu na płodność. Wpływ talkwetamabu na płodność samców i samic nie został oceniony w badaniach na zwierzętach.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

TALVEY ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjenci otrzymujący produkt TALVEY są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas i przez 48 godzin po zakończeniu fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.2), oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych, aż do ich ustąpienia.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: CRS (77%), zaburzenia smaku (72%), hipogammaglobulinemia (67%), zaburzenia paznokci (56%), ból mięśniowo-szkieletowy (48%), niedokrwistość (47%), zaburzenia skóry (43%), zmęczenie (43%), zmniejszenie masy ciała (40%), wysypka (39%), suchość w jamie ustnej (36%), neutropenia (35%), gorączka (33%), kseroza (32%), małopłytkowość (30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (29%), limfopenia (27%), dysfagia (24%), biegunka (25%), świąd (23%), kaszel (23%), ból (22%), zmniejszenie apetytu (22%) i ból głowy (20%).

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów obejmowały CRS (13%), gorączkę (5%), ICANS (3,8%), posocnicę (3,8%), COVID-19 (3,2%), zakażenie bakteryjne (2,4%), zapalenie płuc (2,4%), zakażenie wirusowe (2,4%), neutropenię (2,1%) i ból (2,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia leczenia były ICANS (1,1%) i zmniejszenie masy ciała (0,9%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniano u 339 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u pacjentów leczonych produktem leczniczym TALVEY w zalecanym schemacie dawkowania z lub bez wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T w badaniu MonumenTAL-1. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,4 (zakres: 0,0 do 32,9) miesięcy.

Tabela 7 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TALVEY. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=501), nie stwierdzając żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

**Tabela 7 Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym TALVEY w badaniu MonumenTAL-1 (N=339)**

| Klasyfikacja układów i narządów<br>Działanie niepożądane | Kategoria częstości | Każdy stopień (%) | Stopień 3. lub 4. (%) |
|--|---------------------|-------------------|-----------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia</b>                             |                     |                   |                       |
| Zakażenie bakteryjne*                                    | Bardzo często       | 40 (12%)          | 11 (3,2%)             |
| Zakażenie grzybicze*                                     | Bardzo często       | 39 (12%)          | 1 (0,3%)              |
| COVID-19*#   | Bardzo często       | 63 (19%)          | 10 (2,9%)             |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych*                      | Bardzo często       | 98 (29%)          | 7 (2,1%)              |
| Posocznica*#   | Często              | 15 (4,4%)         | 14 (4,1%)             |
| Zapalenie płuc*  | Często              | 23 (7%)           | 11 (3,2%)             |
| Zakażenie wirusowe*                                      | Często              | 23 (7%)           | 6 (1,8%)              |
| <b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>            |                     |                   |                       |
| Neutropenia*   | Bardzo często       | 119 (35%)         | 103 (30%)             |
| Niedokrwistość*  | Bardzo często       | 158 (47%)         | 99 (29%)              |
| Małopłytkowość   | Bardzo często       | 101 (30%)         | 71 (21%)              |
| Limfopenia   | Bardzo często       | 91 (27%)          | 83 (25%)              |
| Leukopenia   | Bardzo często       | 62 (18%)          | 38 (11%)              |

|   |               |           |           |
|---|---------------|-----------|-----------|
| Krwotok <sup>1</sup>  | Często        | 27 (8%)   | 5 (1,5%)  |
| Gorączka neutropeniczna   | Często        | 7 (2,1%)  | 7 (2,1%)  |
| <b>Zaburzenia układu odpornościowego</b>  |               |           |           |
| Zespół uwalniania cytokin   | Bardzo często | 260 (77%) | 5 (1,5%)  |
| Hipogammaglobulinemia <sup>2</sup>  | Bardzo często | 227 (67%) | 0         |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  |               |           |           |
| Zmniejszony apetyt  | Bardzo często | 76 (22%)  | 4 (1,2%)  |
| Hipokaliemia  | Bardzo często | 55 (16%)  | 12 (3,5%) |
| Hipofosfatemia*   | Bardzo często | 49 (15%)  | 21 (6%)   |
| Hipomagnezemia  | Bardzo często | 35 (11%)  | 0         |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  |               |           |           |
| Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego | Bardzo często | 26 (9,8%) | 6 (2,3%)  |
| Encefalopatia <sup>3</sup>  | Bardzo często | 36 (11%)  | 0         |
| Ból głowy*  | Bardzo często | 69 (20%)  | 2 (0,6%)  |
| Dysfunkcja motoryczna <sup>4</sup>  | Bardzo często | 38 (11%)  | 2 (0,6%)  |
| Zawroty głowy*  | Bardzo często | 42 (12%)  | 8 (2,4%)  |
| Neuropatia czuciowa <sup>5</sup>  | Bardzo często | 34 (10%)  | 0         |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>             |               |           |           |
| Kaszel*   | Bardzo często | 78 (23%)  | 0         |
| Duszność <sup>6#</sup>  | Bardzo często | 39 (12%)  | 5 (1,5%)  |
| Ból w jamie ustnej*   | Bardzo często | 42 (12%)  | 0         |
| <b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>  |               |           |           |
| Zaburzenia smaku <sup>7</sup>   | Bardzo często | 245 (72%) | 0         |
| Suchość w ustach <sup>‡</sup>   | Bardzo często | 122 (36%) | 0         |
| Dysfagia  | Bardzo często | 82 (24%)  | 3 (0,9%)  |
| Biegunka  | Bardzo często | 84 (25%)  | 4 (1,2%)  |
| Zapalenie jamy ustnej <sup>8</sup>  | Bardzo często | 67 (20%)  | 4 (1,2%)  |
| Nudności  | Bardzo często | 64 (19%)  | 0         |
| Zaparcia  | Bardzo często | 61 (18%)  | 0         |
| Ból brzucha*  | Bardzo często | 35 (10%)  | 1 (0,3%)  |
| Wymioty   | Bardzo często | 34 (10%)  | 2 (0,6%)  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                       |               |           |           |
| Wysypka*  | Bardzo często | 132 (39%) | 12 (3,5%) |
| Zaburzenia skóry*   | Bardzo często | 145 (43%) | 0         |
| Kseroza <sup>9</sup>  | Bardzo często | 109 (32%) | 0         |
| Świąd   | Bardzo często | 79 (23%)  | 1 (0,3%)  |
| Zaburzenia paznokci*  | Bardzo często | 191 (56%) | 0         |
| Łysienie  | Często        | 30 (9%)   | 0         |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                          |               |           |           |
| Ból mięśniowo-szkieletowy*  | Bardzo często | 164 (48%) | 12 (3,5%) |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                                |               |           |           |
| Zmęczenie*  | Bardzo często | 147 (43%) | 12 (3,5%) |
| Zmniejszona waga  | Bardzo często | 134 (40%) | 11 (3,2%) |
| Gorączka*   | Bardzo często | 113 (33%) | 6 (1,8%)  |
| Ból*  | Bardzo często | 76 (22%)  | 7 (2,1%)  |
| Obrzęk <sup>10</sup>  | Bardzo często | 59 (17%)  | 0         |
| Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>11</sup>                                     | Bardzo często | 45 (13%)  | 0         |
| Dreszcze  | Bardzo często | 39 (12%)  | 1 (0,3%)  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>  |               |           |           |
| Zmniejszenie stężenia fibrynogenu   | Bardzo często | 52 (15%)  | 12 (3,5%) |
| Wydłużony czas PTT  | Bardzo często | 49 (15%)  | 0         |
| Zwiększenie aktywności aminotransferaz <sup>12</sup>                              | Bardzo często | 48 (14%)  | 12 (3,5%) |
| Zwiększenie INR   | Bardzo często | 47 (14%)  | 1 (0,3%)  |
| Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy                                 | Bardzo często | 36 (11%)  | 16 (4,7%) |



Działania niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA w wersji 24.0.

- ‡ Zgodnie z CTCAE v4.03 maksymalny stopień toksyczności dla zaburzeń smaku wynosi 2, a maksymalny stopień toksyczności dla suchości w jamie ustnej wynosi 3.
- \* Termin zgrupowany
- # Zawiera wynik(i) zakończony(e) zgonem
- 1 Krwotok obejmuje: krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, krwiomocz, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok okołoozodołowy, wybroczyny, krwotok z odbytu, krwiak podtwardówkowy i krwotok z pochwy.
  - 2 Hipogammaglobulinemia obejmuje: hipogammaglobulinemię i (lub) pacjentów z laboratoryjnymi poziomami IgG poniżej 500 mg/dl po leczeniu talkwetamabem.
  - 3 Encefalopatia obejmuje: pobudzenie, amnezję, afazję, bradyfrenię, stan splątania, majaczenie, dezorientację, encefalopatię, omamy, letarg, zaburzenia pamięci, niepokój, zaburzenia snu i senność.
  - 4 Dysfunkcja ruchowa obejmuje: dysgrafię, dysfonię, zaburzenia chodu, skurcze mięśni, osłabienie mięśni i drżenie.
  - 5 Neuropatia czuciowa obejmuje: dysestezję, hipostezię, hipostezię jamy ustnej, neuralgię, obwodową neuropatię czuciową, rwę kulszową i zapalenie nerwu przedścionkowego.
  - 6 Dusznosc obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, duszność, duszność wysiłkową, niewydolność oddechową i tachypnoe.
  - 7 Zaburzenia smaku obejmują: ageuzję, dysgeuzję, hipogeuzję i zaburzenia smaku.
  - 8 Zapalenie jamy ustnej obejmuje: zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynię, owrzodzenie jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustnej, rumień błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, dyskomfort języka, rumień języka, obrzęk języka i owrzodzenie języka.
  - 9 Kseroza obejmuje: suchość oczu i suchość skóry.
  - 10 Obrzęk obejmuje: zatrzymanie płynów, obrzęk dziąseł, hiperwolemię, obrzęk stawów, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy i obrzęk okołoozodołowy.
  - 11 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, złuszczenie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia i reakcję w miejscu wstrzyknięcia.
  - 12 Podwyższenie aktywności aminotransferaz obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zespół uwalniania cytokin*

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) CRS wystąpił u 77% pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,5% pacjentów. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia CRS. Większość zdarzeń wystąpiła podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg (29%), dawki 0,06 mg/kg (44%), dawki 0,3 mg/kg (u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę co dwa tygodnie [co 2 tygodnie]; 33%) lub początkowej dawki leczenia (0,4 mg/kg [30%] lub 0,8 mg/kg [12%]). Mniej niż 4% zdarzeń CRS wystąpiło od 5. tygodnia; wszystkie zdarzenia były stopnia 1. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 27 godzin od ostatniej dawki, 91% zdarzeń wystąpiło w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 17 godzin. Tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio w 39%, 5% i 3,5% zdarzeń CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę (76%), niedociśnienie (15%), dreszcze (12%), niedotlenienie (7%), ból głowy (4,7%), tachykardię (5%) i podwyższoną aktywność aminotransferaz (aminotransferazy asparaginianowej [1,5%] i aminotransferazy alaninowej [0,9%]).

### *Toksyczność neurologiczna*

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) zdarzenia toksyczności neurologicznej zgłoszono u 29% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY. Zdarzenia toksyczności neurologicznej były stopnia 1. (17%), stopnia 2. (11%), stopnia 3. (2,3%) lub stopnia 4. (0,3%). Najczęściej zgłaszanym neurologicznym zdarzeniem toksycznym był ból głowy (9%).

Raporty o ICANS zebrano tylko dla fazy 2. badania MonumenTAL-1. Spośród 265 pacjentów w fazie 2, ICANS wystąpił u 9,8% (n=26) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły u 2,3% pacjentów. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami klinicznymi ICANS były stan splątania (3,8%), dezorientacja (1,9%), senność (1,9%) i obniżony poziom świadomości (1,9%). Sześćdziesiąt osiem procent (68%) wystąpiło jednocześnie z CRS (w trakcie lub w ciągu 7 dni od ustąpienia CRS). Trzy procent (3%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia ICANS. Ponadto w badaniu MonumenTAL-1 zgłoszono jedno śmiertelne zdarzenie ICANS. Większość pacjentów doświadczyła ICANS podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg, dawki 0,06 mg/kg lub początkowej dawki leczenia (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (po 3%). Mediana czasu do wystąpienia ICANS wynosiła 28 godzin od ostatniej dawki,

68% zdarzeń rozpoczęło się w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, 32% zdarzeń wystąpiło po 48 godzinach, a mediana czasu trwania ICANS wynosiła 9 godzin.

#### *Toksyczność w jamie ustnej*

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) u 78% pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 2% pacjentów. Zgłaszano przypadki toksyczności w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania i zapalenie jamy ustnej.

#### *Ciężkie zakażenia*

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) zakażenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 19% pacjentów; zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 1,5% pacjentów - zapalenie płuc związane z COVID-19, posocznica grzybicza, zakażenie i wstrząs septyczny. Najczęściej zgłaszanym ( $\geq 2\%$ ) zakażeniem stopnia 3. lub 4. było zapalenie płuc. Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 1% pacjentów, przy czym u 1,2% wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna. Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania znajdują się w punkcie 4.4.

#### *Hipogammaglobulinemia*

U 64% pacjentów leczonych talkwetamabem w schemacie dawkowania co tydzień 0,4 mg/kg, u 66% pacjentów w schemacie dawkowania co dwa tygodnie 0,8 mg/kg oraz u 71% pacjentów z wcześniejszą ukierunkowaną terapią limfocytami T (patrz punkt 4.4) odnotowano wyjściowe wartości IgG poniżej 500 mg/dl odpowiadające hipogammaglobulinemii.

#### *Reakcje skórne*

W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) większość przypadków wysypki była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 3,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki od pierwszej dawki terapeutycznej wynosiła 22 dni. Większość toksyczności skórnych innych niż wysypka była stopnia 1. lub 2., ze świądem stopnia 3. występującym u 0,3% pacjentów. Zaburzenia paznokci wystąpiły u 56% pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Wskazówki dotyczące postępowania znajdują się w punkcie 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Maksymalna tolerowana dawka talkwetamabu nie została określona. W badaniach klinicznych podawano dawki do 1,2 mg/kg raz na 2 tygodnie i 1,6 mg/kg co miesiąc.

#### Leczenie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX29

#### Mechanizm działania

Talkwetamab jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T.

Talkwetamab promuje zwiększoną cytotoksyczność za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Prowadzi to do aktywacji limfocytów T i indukuje późniejszą lizę komórek z ekspresją GPRC5D za pośrednictwem wydzielanej perforyny i różnych granzymów przechowywanych w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych limfocytów T. W oparciu o ekspresję GPRC5D na komórkach plazmatycznych z minimalną lub zerową ekspresją wykrytą na limfocytach B i prekursorach limfocytów B, talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego.

#### Efekty farmakodynamiczne

W ciągu pierwszego miesiąca leczenia talkwetamabem obserwowano aktywację limfocytów T, redystrybucję limfocytów T oraz indukcję cytokin w surowicy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego TALVEY w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w jednoramiennym, otwartym, wielośrodkowym badaniu MonumenTAL-1. Do badania włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38. Z badania wykluczono pacjentów, którzy stosowali ukierunkowaną terapię limfocytami T w ciągu 3 miesięcy, doświadczyli wcześniej CRS stopnia 3. lub wyższego związanego z jakąkolwiek terapią ukierunkowaną limfocytami T, przeszli allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, przeszli autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przebyli udar lub napad drgawkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, mieli objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego lub kliniczne objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez szpiczaka mnogiego, białaczkę plazmocytową, objawy zespołu POEMS, pierwotnej amyloidozy łańcuchów lekkich i czynną lub udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną w wywiadzie, z wyjątkiem bielactwa nabytego, wyleczonego atopowego zapalenia skóry w dzieciństwie i wcześniejszej choroby Graves'a, która była w stanie eutyreozy na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych.

Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg podskórnie raz w tygodniu, po podaniu dwóch początkowych dawek (0,01 i 0,06 mg/kg) w pierwszym tygodniu terapii, lub produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg podskórnie co dwa tygodnie (co 2 tygodnie), po podaniu trzech początkowych dawek (0,01, 0,06 i 0,3 mg/kg), do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci byli hospitalizowani w celu obserwacji przez co najmniej 48 godzin po podaniu każdej dawki produktu leczniczego TALVEY w fazie zwiększania dawki.

Spośród 143 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii ukierunkowanej limfocytami T, mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: od 46 do 86 lat), 55% stanowili mężczyźni, 90% było rasy białej, a 8% było rasy czarnej lub Afroamerykanie. Pacjenci otrzymali medianę 5 (zakres: 2 do 13) wcześniejszych terapii, a 78% pacjentów otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Dziewięćdziesiąt cztery procent (94%) pacjentów miało oporność na ostatnią terapię, a 74% miało oporność na PI, czynnik immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38. Spośród 132 pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane

cytogenetyczne, czynniki cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność mutacji t(4:14), t(14:16) i (lub) del(17p)) występowały u 31% pacjentów. Dwadzieścia trzy procent (23%) pacjentów miało plazmocytozy pozaszpikowe.

Spośród 145 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie, którzy nie byli wcześniej poddawani terapii ukierunkowanej limfocytami T, mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: od 38 do 84 lat), 57% stanowili mężczyźni, 86% osoby rasy białej, a 6% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Pacjenci otrzymali medianę 5 (zakres: 2 do 17) wcześniejszych terapii, a 79% pacjentów otrzymało wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT). Dziewięćdziesiąt cztery procent (94%) pacjentów miało oporność na ostatnią terapię, a 69% miało oporność na inhibitor proteasomu, czynnik immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38. Spośród 128 pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane cytogenetyczne, czynniki cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność mutacji t(4:14), t(14:16) i (lub) del(17p)) występowały u 29% pacjentów. Dwadzieścia sześć procent (26%) pacjentów miało plazmocytozy pozaszpikowe.

Wyniki skuteczności oparto na całkowitym odsetku odpowiedzi określonym przez Niezależną Komisję Weryfikacyjną przy użyciu kryteriów IMWG. Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu wynosiła 18,8 miesiący; szacuje się, że u 51,5% pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 9 miesięcy.

**Tabela 8: Wyniki skuteczności w badaniu MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu**

|   | <b>0,4 mg/kg raz w tygodniu<sup>a</sup><br/>(N=143)</b> |
|---|---|
| <b>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)</b>                      | 106 (74,1%)   |
| 95% CI (%)  | (66,1; 81,1)  |
| Rygorystyczna pełna odpowiedź (sCR)   | 23,8%   |
| Pełna odpowiedź (CR)  | 9,8%  |
| Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)                                       | 25,9%   |
| Odpowiedź częściowa (PR)  | 14,7%   |
| <b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</b>  |   |
| Liczba respondentów   | 106   |
| Mediana DOR (95% CI) (miesiące)   | 9,5 (6,7; 13,3)   |
| <b>Czas do pierwszej odpowiedzi</b>   |   |
| Liczba respondentów   | 106   |
| Mediana (zakres) (miesiące)   | 1,2 (0,2, 10,9)   |
| <b>Częstość ujemnego wyniku MRD<sup>a</sup></b>                               |   |
| Częstość ujemnego wyniku MRD u wszystkich leczonych pacjentów, n (%)          | 44 (30,8%)  |
| 95% CI (%)  | (23,3; 39,0)  |
| Częstość ujemnego wyniku MRD <sup>b</sup> u pacjentów osiągających CR lub sCR |   |
| Liczba pacjentów z CR lub lepszą odpowiedzią                                  | N=48  |
| Częstość ujemnego wyniku MRD, n (%)   | 26 (54,2%)  |
| 95% CI (%)  | (39,2; 68,6)  |

CI=przedział ufności; MRD=minimalna choroba resztkowa

<sup>a</sup> Częstość ujemnego wyniku MRD jest definiowana jako liczba (odsetek) uczestników, którzy uzyskali ujemny wynik MRD (na poziomie  $10^{-5}$ ) w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki początkowej, a przed progresją choroby (PD) lub kolejnym leczeniem przeciw szpiczakowi.

<sup>b</sup> Pod uwagę brane są wyłącznie oceny MRD (próg badania  $10^{-5}$ ) w ciągu 3 miesięcy od osiągnięcia CR/sCR do czasu zgonu/progresji/kontynuacji leczenia (wyłącznie).

Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg co dwa tygodnie wynosiła 12,7 miesiący; szacuje się, że 76,3% pacjentów z odpowiedzią utrzymywała odpowiedź przez co najmniej 9 miesięcy.

**Tabela 9: Wyniki skuteczności w badaniu MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY w dawce 0,8 mg/kg co dwa tygodnie.**

|  | <b>0,8 mg/kg co dwa tygodnie<sup>a</sup><br/>(N=145)</b> |
|--|--|
| <b>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)</b>                             | 104 (71,7%)  |
| 95% CI (%)   | (63,7; 78,9)   |
| Rygorystyczna pełna odpowiedź (sCR)  | 29,7%  |
| Pełna odpowiedź (CR)   | 9,0%   |
| Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)  | 22,1%  |
| Odpowiedź częściowa (PR)   | 11,0%  |
| <b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</b>   |  |
| Liczba respondentów  | 104  |
| Mediana DOR (95% CI) (miesiące)  | NE (13,0, NE)  |
| <b>Czas do pierwszej odpowiedzi</b>  |  |
| Liczba respondentów  | 104  |
| Mediana (zakres) (miesiące)  | 1,3 (0,2; 9,2)   |
| <b>Częstość ujemnego wyniku MRD<sup>a</sup></b>                                      |  |
| Częstość ujemnego wyniku MRD u wszystkich leczonych pacjentów, n (%)                 | 43 (29,7%)   |
| 95% CI (%)   | (22,4; 37,8)   |
| Częstość ujemnego wyniku MRD <sup>b</sup> u pacjentów osiągających CR lub sCR, n (%) |  |
| Liczba pacjentów z CR lub lepszą odpowiedzią   | N=56   |
| Częstość ujemnego wyniku MRD, n (%)  | 24 (42,9%)   |
| 95% CI (%)   | (29,7; 56,8)   |

CI=przedział ufności; MRD=minimalna choroba resztkowa; NE=nie można oszacować

<sup>a</sup> Częstość ujemnego wyniku MRD jest definiowana jako liczba (odsetek) uczestników, którzy uzyskali ujemny wynik MRD (na poziomie  $10^{-5}$ ) w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki początkowej, a przed progresją choroby (PD) lub kolejnym leczeniem przeciw szpiczakowi.

<sup>b</sup> Pod uwagę brane są wyłącznie oceny MRD (próg badania  $10^{-5}$ ) w ciągu 3 miesięcy od osiągnięcia CR/sCR do czasu zgonu/progresji/kontynuacji leczenia (wyłącznie).

Wyniki ORR były spójne we wcześniej określonych podgrupach, w tym w odniesieniu do liczby wcześniejszych linii terapii, oporności na wcześniejszą terapię i ryzyka cytogenetycznego na początku badania.

### Immunogenność

W badaniu MonumenTAL-1 u 328 pacjentów leczonych podskórnie talkwetamabem w monoterapii w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu lub 0,8 mg/kg raz na dwa tygodnie, z wcześniejszą terapią ukierunkowaną limfocytami T lub bez wcześniejszej terapii, oceniano przeciwciała przeciwko talkwetamabowi. Po leczeniu w dawce 0,4 mg/kg raz w tygodniu lub 0,8 mg/kg raz na dwa tygodnie u 106 z 328 pacjentów (32,3%) wytworzyły się przeciwciała przeciwko talkwetamabowi. Ograniczona liczba osób z obecnością przeciwciał przeciwko talkwetamabowi (ang. *anti-talquetamab antibody*, ADA) oraz brak informacji na temat neutralizujących ADA uniemożliwiają wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących wpływu neutralizujących ADA na parametry kliniczne.

### Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TALVEY we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dawka 0,4 mg/kg podawana co tydzień

Talkwetamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,005 do 0,8 mg/kg raz w tygodniu (0,0125 do 2 razy zalecanej dawki tygodniowej 0,4 mg/kg). Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a siódmą cotygodniową dawką talkwetamabu 0,4 mg/kg wynosił 3,9- i 4,5-krotność, odpowiednio, dla  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$ .

Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i siódmej zalecanej dawki cotygodniowej 0,4 mg/kg przedstawiono w tabeli 10.

**Tabela 10: Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i siódmej zalecanej dawki tygodniowej (0,4 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim w badaniu MonumentAL-1**

| Parametry farmakokinetyczne | Pierwsza dawka 0,4 mg/kg     | Siódma dawka 0,4 mg/kg       |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| $T_{max}$ (dni)             | 2,93 (0,98 – 7,75)<br>(n=21) | 2,01 (0,94 – 5,97)<br>(n=13) |
| $C_{max}$ (ng/ml)           | 1568 ± 1185<br>(n=21)        | 3799 ± 2411<br>(n=13)        |
| $C_{trough}$ (ng/ml)        | 178 ± 124<br>(n=19)          | 2548 ± 1308<br>(n=13)        |
| $AUC_{tau}$ (ng·h/ml)       | 178 101 ± 130 802<br>(n=17)  | 607 297 ± 371 399<br>(n=10)  |

$T_{max}$  = Czas do osiągnięcia  $C_{max}$ ;  $C_{max}$  = Maksymalne obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy;  $C_{trough}$  = Obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy przed podaniem kolejnej dawki;  $AUC_{tau}$  = Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w tygodniowym przedziale dawkowania. Dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe, z wyjątkiem  $T_{max}$ , który jest przedstawiony jako mediana (minimum, maksimum).

### Dawka 0,8 mg/kg podawana co dwa tygodnie

Talkwetamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,8 do 1,2 mg/kg raz na dwa tygodnie (1,0 do 1,5 razy zalecanej dawki dwutygodniowej 0,8 mg/kg). Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a piątą dwutygodniową dawką talkwetamabu 0,8 mg/kg wynosił 2,3- i 2,2-krotność, odpowiednio, dla  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$ .

Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i piątej zalecanej dawki schematu podawania co 2 tygodnie 0,8 mg/kg przedstawiono w tabeli 11.

**Tabela 11: Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i piątej zalecanej dawki dwutygodniowej (0,8 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim w badaniu MonumentAL-1**

| Parametry farmakokinetyczne | Pierwsza dawka 0,4 mg/kg      | Siódma dawka 0,4 mg/kg        |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| $T_{max}$ (dni)             | 2,83 (1,68 – 13,98)<br>(n=33) | 2,85 (0,96 – 7,82)<br>(n=19)  |
| $C_{max}$ (ng/ml)           | 2507 ± 1568<br>(n=33)         | 4161 ± 2021<br>(n=19)         |
| $C_{trough}$ (ng/ml)        | 597 ± 437<br>(n=32)           | 1831 ± 841<br>(n=17)          |
| $AUC_{tau}$ (ng·h/ml)       | 675 764 ± 399 680<br>(n=28)   | 1 021 059 ± 383 417<br>(n=17) |

$T_{max}$  = Czas do osiągnięcia  $C_{max}$ ;  $C_{max}$  = Maksymalne obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy;  $C_{trough}$  = Obserwowane stężenie talkwetamabu w surowicy przed podaniem kolejnej dawki;  $AUC_{tau}$  = Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w tygodniowym przedziale dawkowania. Dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe, z wyjątkiem  $T_{max}$ , który jest przedstawiony jako mediana (minimum, maksimum).

## Wchłanianie

W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny typowa wartość biodostępności talkwetamabu wynosiła 62% po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym.

Przy schemacie dawkowania 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień mediana (zakres)  $T_{max}$  talkwetamabu po 1. i 7. dawce terapeutycznej wynosiła odpowiednio 3 (1 do 8) dni i 2 (1 do 6) dni.

Przy schemacie dawkowania 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie mediana (zakres)  $T_{max}$  talkwetamabu po 1. i 5. dawce terapeutycznej wynosiła odpowiednio, 3 (2 do 14) dni i 3 (1 do 8) dni.

## Dystrybucja

Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej, typowa wartość objętości dystrybucji wynosiła 4,3 l (22% CV [współczynnik zmienności]) dla przedziału centralnego i 5,8 l (83% CV) dla przedziału obwodowego.

## Wydalanie

Talkwetamab wykazywał zarówno liniowy klirens niezależny od czasu, jak i klirens zależny od czasu. W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny i parametry post hoc uczestników otrzymujących dawki sc. (N=392), mediana całkowitego klirensu wynosi 1,64 l/dobę w początkowym okresie leczenia i 0,80 l/dobę w stanie stacjonarnym. Klirens zależny od czasu stanowił 48,8% całkowitego klirensu w początkowym okresie leczenia, a następnie zmniejszył się wykładniczo do < 5% około 16. tygodnia. Profil stężenie-czas w tygodniu 16. osiągnąłby 90% stężenia w stanie stacjonarnym, zarówno dla schematu 0,4 mg/kg tygodniowo, jak i 0,8 mg/kg co dwa tygodnie. Mediana okresu półtrwania w fazie końcowej wynosiła 7,56 dni podczas leczenia wstępnego i 12,2 dni w stanie stacjonarnym.

## Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyczna obejmuje 86% osób rasy białej (n=424), 9% osób rasy czarnej (n=43), 2,2% osób rasy azjatyckiej (n=11) i 2,8% osób rasy innej (n=14). W oparciu o analizę PK populacji, rasa lub pochodzenie etniczne, płeć i masa ciała (zakres: od 40 do 143 kg) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu.

## *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w wieku 17 lat i młodszych nie została zbadana.

## *Osoby w podeszłym wieku*

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że wiek (33 do 86 lat) nie miał wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu. Dostępne były jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat (patrz tabela 12).

**Tabela 12: Odsetek osób w podeszłym wieku w badaniach farmakokinetycznych (PK) talkwetamabu**

|            | <b>Wiek 65-74<br/>(Liczba osób starszych /<br/>ogółem)</b> | <b>Wiek 75-84<br/>(Liczba osób starszych /<br/>ogółem)</b> | <b>Wiek 85+<br/>(Liczba osób starszych/<br/>ogółem)</b> |
|------------|--|--|---|
| Badania PK | 181/492  | 73/492   | 1/492   |

## *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{całkowity współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR)} < 90 \text{ ml/min/}$ ) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek ( $30 \text{ ml/min/} \leq \text{całkowity GFR} < 60 \text{ ml/min/}$ ) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych uzyskane przy użyciu klasyfikacji NCI wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita  $>1$  do 1,5-razy górnej granicy normy (GGN) i jakiegokolwiek wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub bilirubina całkowita  $\leq$ GGN i AspAT  $>$ GGN) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę talkwetamabu. Ograniczone są dane ( $n=2$ ) od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Cząsteczka narzędziowa była dobrze tolerowana w badaniach toksyczności ogólnej na małpach cynomolgus, ale wyniki tych badań przeprowadzonych na zdrowych małpach mają ograniczony wpływ na pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

#### Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego lub genotoksycznego talkwetamabu.

#### Toksyczność reprodukcyjna i płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu talkwetamabu na reprodukcję i rozwój płodu. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ talkwetamabu na płodność

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian dwuwodny (E385)

Kwas octowy lodowaty (E260)

Polisorbat 20 (E432)

Sodu octan trójwodny (E262)

Sacharoza (E473)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

2 lata



## Przygotowana strzykawka

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas przechowywania do 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, a następnie do 24 godzin w temperaturze od 15°C do 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik; zwykle czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Produkt należy wyrzucić, jeśli był przechowywany dłużej niż 24 godziny w lodówce lub dłużej niż 24 godziny w temperaturze otoczenia.

Przygotowaną strzykawkę należy przechowywać w miejscu chronionym przed światłem.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość zbiornika**

#### TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

1,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawierającego 3 mg talkwetamabu w fiolce ze szkła typu 1, z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z jasnozielonym przyciskiem flip-off.

Wielkość opakowania 1 fiolka.

#### TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawierającego 40 mg talkwetamabu w fiolce ze szkła typu 1, z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z fioletowym przyciskiem flip-off.

Wielkość opakowania 1 fiolka.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy TALVEY jest dostarczany w fiolkach jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań, który nie wymaga rozcieńczenia przed podaniem.

Fiolki produktu TALVEY o różnych stężeniach nie powinny być łączone w celu uzyskania dawki terapeutycznej.

Do przygotowania i podawania produktu leczniczego TALVEY należy stosować technikę aseptyczną.

#### *Przygotowanie produktu leczniczego TALVEY*

- Do przygotowania wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY należy użyć poniższych tabel.
  - Należy skorzystać z tabeli 13, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta, dla dawki 0,01 mg/kg mc. przy użyciu fiołki TALVEY 2 mg/ml.

**Tabela 13: Dawka 0,01 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego TALVEY z fiołki o stężeniu 2 mg/ml**

| Dawka 0,01 mg/kg | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1,5 ml) |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                  | 35 do 39        | 0,38                              | 0,19                       | 1                               |
|                  | 40 do 45        | 0,42                              | 0,21                       | 1                               |
|                  | 46 do 55        | 0,5                               | 0,25                       | 1                               |
|                  | 56 do 65        | 0,6                               | 0,3                        | 1                               |
|                  | 66 do 75        | 0,7                               | 0,35                       | 1                               |
|                  | 76 do 85        | 0,8                               | 0,4                        | 1                               |
|                  | 86 do 95        | 0,9                               | 0,45                       | 1                               |
|                  | 96 do 105       | 1,0                               | 0,5                        | 1                               |
|                  | 106 do 115      | 1,1                               | 0,55                       | 1                               |
|                  | 116 do 125      | 1,2                               | 0,6                        | 1                               |
|                  | 126 do 135      | 1,3                               | 0,65                       | 1                               |
|                  | 136 do 145      | 1,4                               | 0,7                        | 1                               |
| 146 do 155       | 1,5             | 0,75                              | 1                          |                                 |
| 156 do 160       | 1,6             | 0,8                               | 1                          |                                 |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Należy skorzystać z tabeli 14, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiołek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta, dla dawki 0,06 mg/kg mc. przy użyciu fiołki TALVEY 2 mg/ml.

**Tabela 14: Dawka 0,06 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego TALVEY z fiołki o stężeniu 2 mg/ml**

| Dawka 0,06 mg/kg | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1,5 ml) |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                  | 35 do 39        | 2,2                               | 1,1                        | 1                               |
|                  | 40 do 45        | 2,6                               | 1,3                        | 1                               |
|                  | 46 do 55        | 3                                 | 1,5                        | 1                               |
|                  | 56 do 65        | 3,6                               | 1,8                        | 2                               |
|                  | 66 do 75        | 4,2                               | 2,1                        | 2                               |
|                  | 76 do 85        | 4,8                               | 2,4                        | 2                               |
|                  | 86 do 95        | 5,4                               | 2,7                        | 2                               |
|                  | 96 do 105       | 6                                 | 3                          | 2                               |
|                  | 106 do 115      | 6,6                               | 3,3                        | 3                               |
|                  | 116 do 125      | 7,2                               | 3,6                        | 3                               |
|                  | 126 do 135      | 7,8                               | 3,9                        | 3                               |
|                  | 136 do 145      | 8,4                               | 4,2                        | 3                               |
| 146 do 155       | 9               | 4,5                               | 3                          |                                 |
| 156 do 160       | 9,6             | 4,8                               | 4                          |                                 |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Należy skorzystać z tabeli 15, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiołek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta, dla dawki 0,4 mg/kg mc. przy użyciu fiołki TALVEY 40 mg/ml.

**Tabela 15: Dawka 0,4 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego TALVEY z fiołki o stężeniu 40 mg/ml**

|                        | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1 ml) |
|------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>Dawka 0,4 mg/kg</b> | 35 do 39        | 14,8                              | 0,37                       | 1                             |
|                        | 40 do 45        | 16                                | 0,4                        | 1                             |
|                        | 46 do 55        | 20                                | 0,5                        | 1                             |
|                        | 56 do 65        | 24                                | 0,6                        | 1                             |
|                        | 66 do 75        | 28                                | 0,7                        | 1                             |
|                        | 76 do 85        | 32                                | 0,8                        | 1                             |
|                        | 86 do 95        | 36                                | 0,9                        | 1                             |
|                        | 96 do 105       | 40                                | 1                          | 1                             |
|                        | 106 do 115      | 44                                | 1,1                        | 2                             |
|                        | 116 do 125      | 48                                | 1,2                        | 2                             |
|                        | 126 do 135      | 52                                | 1,3                        | 2                             |
|                        | 136 do 145      | 56                                | 1,4                        | 2                             |
|                        | 146 do 155      | 60                                | 1,5                        | 2                             |
| 156 do 160             | 64              | 1,6                               | 2                          |                               |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Należy skorzystać z tabeli 16, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiołek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki 0,8 mg/kg mc. przy użyciu fiołki TALVEY 40 mg/ml.

**Tabela 16: Dawka 0,8 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego TALVEY z fiołki o stężeniu 40 mg/ml**

|                        | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1 ml) |
|------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>Dawka 0,8 mg/kg</b> | 35 do 39        | 29,6                              | 0,74                       | 1                             |
|                        | 40 do 45        | 34                                | 0,85                       | 1                             |
|                        | 46 do 55        | 40                                | 1                          | 1                             |
|                        | 56 do 65        | 48                                | 1,2                        | 2                             |
|                        | 66 do 75        | 56                                | 1,4                        | 2                             |
|                        | 76 do 85        | 64                                | 1,6                        | 2                             |
|                        | 86 do 95        | 72                                | 1,8                        | 2                             |
|                        | 96 do 105       | 80                                | 2                          | 2                             |
|                        | 106 do 115      | 88                                | 2,2                        | 3                             |
|                        | 116 do 125      | 96                                | 2,4                        | 3                             |
|                        | 126 do 135      | 104                               | 2,6                        | 3                             |
|                        | 136 do 145      | 112                               | 2,8                        | 3                             |
|                        | 146 do 155      | 120                               | 3                          | 3                             |
| 156 do 160             | 128             | 3,2                               | 4                          |                               |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Sprawdzić, czy roztwór do wstrzykiwań jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony lub mętny, lub obecne są w nim obce cząstki.
- Wyjąć fiołkę o odpowiedniej mocy produktu leczniczego TALVEY z lodówki (2°C do 8°C) i pozostawić przez co najmniej 15 minut do uzyskania temperatury otoczenia (15°C do 30°C). Nie ogrzewać fiołki w żaden inny sposób.
- Po osiągnięciu temperatury otoczenia, delikatnie wirować fiołką przez około 10 sekund w celu wymieszania. Nie wstrząsać.
- Pobrać wymaganą objętość do wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY z fiołki (fiołek) do odpowiednio dużej strzykawki za pomocą igły transferowej.
  - Każda objętość do wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 2,0 ml. Dawki wymagające więcej niż 2,0 ml należy rozdzielić równo na wiele strzykawkęk.
- Produkt leczniczy TALVEY jest kompatybilny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej oraz materiałem strzykawkęk z polipropylenu i poliwęglanu.
- Zastąpić igłę transferową odpowiednio dobraną wielkością igły do wstrzykiwań.

- Jeśli przygotowana strzykawka jest przechowywana w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę otoczenia.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 sierpnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt TALVEY jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, u których spodziewane jest stosowanie talkwetamabu, będą mieli dostęp do Karty Pacjenta, która będzie informować i wyjaśniać pacjentom ryzyko związane z CRS i toksycznością neurologiczną, w tym ICANS. Karta Pacjenta zawiera również ostrzeżenie dla pracowników ochrony zdrowia leczących pacjenta, że pacjent otrzymuje talkwetamab.

Karta Pacjenta będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- Opis najważniejszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i toksycznością neurologiczną, w tym ICANS
- Opis, kiedy należy zwrócić się o pilną poradę do pracownika ochrony zdrowia lub szukać pomocy w nagłych wypadkach, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS lub toksyczności neurologicznej, w tym ICANS
- Przypomnienie, że pacjenci powinni przebywać w pobliżu placówki ochrony zdrowia, przez 48 godzin po wszystkich dawkach w fazie stopniowego zwiększania dawki.
- Dane kontaktowe lekarza zlecającego leczenie

#### Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia

Przed wprowadzeniem talkwetamabu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do ustalenia treści i formatu materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do zadbania o to, aby w każdym państwie członkowskim, w którym talwetamab zostanie wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy będą zalecać lub podawać talkwetamab, otrzymali medyczne materiały edukacyjne w celu:

- zapewnienia wiedzy na temat ryzyka toksyczności neurologicznych, w tym ICANS, oraz zaleceń mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka, w tym informacji na temat częstości, nasilenia i czasu do wystąpienia objawów obserwowanych u pacjentów leczonych talwetamabem
- łatwego rozpoznawania toksyczności neurologicznych, w tym ICANS
- ułatwienia postępowania w razie wystąpienia toksyczności neurologicznych, w tym ICANS
- ułatwienia monitorowania toksyczności neurologicznych, w tym ICANS
- zapewnienia, że działania niepożądane są odpowiednio i właściwie zgłaszane.

#### **E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

| <b>Opis</b>  | <b>Termin</b> |
|--|---------------|
| <p>W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talkwetamabu wskazanego jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38 i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania 64407564MMY3002, randomizowanego badania fazy 3., porównującego talkwetamab sc. w skojarzeniu z daratumumabem sc. i pomalidomidem (Tal-DP) lub talquetamab ac. w skojarzeniu z daratumumabem sc. (Tal-D) z daratumumabem sc., pomalidomidem i deksametazonem (DPd) u uczestników z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.</p> | kwiecień 2027 |
| <p>W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy byli wcześniej leczeni <math>\geq 3</math> liniami terapii, w tym lekiem immunomodulującym, PI i przeciwciałem anti-CD38, i wykazali progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniej terapii, podmiot odpowiedzialny przedstawi zaktualizowany raport z badania 64407564MMY1001, badania fazy 1/2, pierwszego na ludziach, otwartego, z eskalacją dawki, dotyczącego talkwetamabu, humanizowanego bispecyficznego przeciwciała GPRC5D x CD3, u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.</p>   | kwiecień 2025 |



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (2 mg/ml)**

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
talkwetamab talquetamabum

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 1,5 ml zawiera 3 mg talkwetamabu (2 mg/ml).

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, polisorbat 20, sodu octan trójwodny, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań  
3 mg/1,5 ml  
1 fiolka

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/23/1748/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH  
FIOLKA (2 mg/ml)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

TALVEY 2 mg/ml do wstrzykiwań  
talkwetamab talquetamabum  
sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 mg/1,5 ml

**6. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (40 mg/ml)**

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań  
talkwetamab **talquetamabum**

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 1 ml zawiera 40 mg talkwetamabu (40 mg/ml).

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu edetynian dwuwodny, kwas octowy lodowaty, polisorbat 20, sodu octan trójwodny, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

**Roztwór do wstrzykiwań**  
40 mg/1 ml  
1 fiolka

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/23/1748/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH  
FIOLKA (40 mg/ml)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA**

TALVEY 40 mg/ml do wstrzykiwań  
talkwetamab  
talquetamabum  
sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

40 mg/1 ml

**6. INNE**



**B. ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Talvey 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań Talvey 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

talkwetamab (talquetamabum)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Talvey i w jakim celu się go stosuje
2. Co należy wiedzieć przed podaniem pacjentowi leku Talvey
3. Jak podaje się lek Talvey
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Talvey
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Talvey i w jakim celu się go stosuje

Talvey jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną talkwetamab. Talkwetamab jest przeciwciałem, rodzajem białka, które rozpoznaje i przyłącza się do określonych celów w organizmie pacjenta. Został opracowany, aby przyłączać się do białka GPRC5D (receptor sprzężony z białkiem G, rodzina C, grupa 5, członek D), które występuje w komórkach nowotworowych szpiczaka mnogiego, oraz do klastra różnicowania 3 (CD3), białka występującego na „limfocytach T” (rodzaj białych krwinek). Limfocyty T są częścią naturalnych mechanizmów obronnych organizmu i chronią organizm przed zakażeniami. Mogą również niszczyć komórki nowotworowe. Lek ten działa poprzez przyłączenie się do tych komórek, łącząc ze sobą komórki nowotworowe i limfocyty T. To z kolei pobudza limfocyty T do niszczenia komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego.

Talvey jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z nowotworem szpiku kostnego, zwanym szpiczakiem mnogim.

Stosuje się go u pacjentów, u których zastosowano co najmniej trzy inne rodzaje leczenia, które nie zadziałały lub przestały działać.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Talvey

##### Kiedy nie stosować leku Talvey

Jeśli pacjent ma uczulenie na talkwetamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie należy stosować leku Talvey, jeśli powyższe dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku Talvey.

## **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed podaniem leku Talvey należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

### Ciężkie działania niepożądane

Istnieją ciężkie działania niepożądane, które mogą wystąpić po rozpoczęciu terapii lekiem Talvey. W razie wystąpienia takich działań należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

### **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:**

- objawy stanu znanego jako „zespół uwalniania cytokin” (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Zespół uwalniania cytokin to ciężka reakcja immunologiczna z objawami takimi jak: gorączka, niskie ciśnienie krwi, dreszcze, problemy z oddychaniem, zmęczenie, ból głowy, szybkie bicie serca i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
- objawy ze strony układu nerwowego. Objawy obejmują uczucie splątania, dezorientacji, senności, obniżenie czujności, spowolnienie lub trudności w myśleniu, zaburzenia myślenia lub obniżony poziom świadomości, dezorientacja, trudności z mówieniem i rozumieniem mowy. Niektóre z nich mogą być objawami ciężkiej reakcji immunologicznej zwanej „zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego” (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).
- problemy w jamie ustnej, takie jak utrata smaku, suchość w ustach, trudności z połykaniem i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- problemy ze skórą takie jak: wysypka, zaczerwienienie i problemy z paznokciami
- uczucie gorąca, gorączka, dreszcze lub drżenie, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej mogą być objawami zakażenia.

### Talvey i szczepionki

Przed podaniem leku Talvey należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent był niedawno szczepiony lub ma zamiar poddać się szczepieniu. Układ odpornościowy może słabiej reagować na szczepienia w trakcie przyjmowania tego leku.

Nie należy przyjmować żywych szczepionek, szczególnego rodzaju szczepionek, w okresie od co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii lekiem Talvey do co najmniej 4 tygodni po ostatniej dawce.

### Badania diagnostyczne

**Przed** podaniem pacjentowi leku Talvey, lekarz zbada morfologię krwi w celu określenia liczby różnych komórek krwi i wykrycia objawów zakażenia. Jakikolwiek zakażenie będzie leczone przed rozpoczęciem terapii tym lekiem.

**Po** podaniu leku Talvey lekarz będzie obserwował pacjenta, czy nie występują działania niepożądane. Będzie również regularnie sprawdzał morfologię krwi, ponieważ liczba krwinek i innych składników krwi może się zmniejszyć podczas stosowania tego leku.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Talvey nie należy podawać dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat ponieważ lek nie był badany w tej grupie wiekowej i nie wiadomo, jak wpłynie on na tę grupę wiekową.

### **Talvey a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków bez recepty oraz leków ziołowych.

### **Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią**

#### Ciąża i antykoncepcja

Talvey może przechodzić z matki na rozwijający się płód. Wpływ leku Talvey na rozwijający się płód jest nieznanym i nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia tym lekiem, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia lekiem Talvey. Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży.

Jeśli partnerka pacjenta stosującego ten lek zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli pacjentka przyjmowała ten lek w czasie ciąży, szczepienia noworodków żywymi szczepionkami należy odroczyć do co najmniej 4. tygodnia życia dziecka.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Talvey przenika do mleka matki. Może istnieć ryzyko dla noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy korzyść z karmienia piersią jest większa niż ryzyko dla dziecka. Jeśli pacjentka i lekarz zdecydują o zaprzestaniu przyjmowania tego leku, nie należy karmić piersią przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia.

#### Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu talkwetamabu na płodność. Nie oceniano wpływu talkwetamabu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektóre osoby mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy lub dezorientację podczas przyjmowania leku Talvey. Nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn, przez okres od przyjęcia pierwszej dawki do co najmniej 48 godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku Talvey lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

#### **Talvey zawiera sód**

Talvey zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak stosować lek Talvey**

#### **Ile leku się podaje**

Lek Talvey będzie podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Lekarz określi jaką dawkę leku Talvey podać pacjentowi. Dawka leku Talvey będzie zależała od masy ciała pacjenta.

Lek Talvey podaje się raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie, w zależności od dawki, w następujący sposób:

#### 0,4 mg/kg raz w tygodniu:

- Jako pierwszą dawkę pacjent otrzyma 0,01 mg na kilogram masy ciała.
- Jako drugą dawkę, która zostanie podana 2-4 dni później, pacjent otrzyma 0,06 mg na kilogram masy ciała.
- Jako trzecią dawkę pacjent otrzyma dawkę terapeutyczną 0,4 mg na kilogram masy ciała, 2-4 dni po drugiej dawce,
- Po trzeciej dawce pacjent będzie otrzymywał dawkę terapeutyczną raz w tygodniu.
- Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo pacjent będzie odnosił korzyści ze stosowania leku Talvey.

Po podaniu każdej z trzech pierwszych dawek lekarz będzie obserwował pacjenta czy nie występują działania niepożądane. Obserwacja będzie prowadzona przez 2 dni po podaniu każdej dawki. Po podaniu każdej z pierwszych trzech dawek należy pozostać w pobliżu placówki ochrony zdrowia na wypadek wystąpienia działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po którejkolwiek z pierwszych dwóch dawek, lekarz może zalecić odczekanie do 7 dni przed podaniem kolejnej dawki.

#### 0,8 mg/kg raz na dwa tygodnie:

- Jako pierwszą dawkę pacjent otrzyma 0,01 mg na każdy kilogram masy ciała.
- Jako drugą dawkę, która zostanie podana 2-4 dni później, pacjent otrzyma 0,06 mg na kilogram masy ciała.
- Jako trzecią dawkę, która będzie podana 2-4 dni później, pacjent otrzyma 0,4 mg na kilogram masy ciała.
- Jako czwartą dawkę pacjent otrzyma dawkę terapeutyczną 0,8 mg na kilogram masy ciała, w okresie 2-4 dni po trzeciej dawce.
- Po czwartej dawce pacjent będzie otrzymywał dawkę terapeutyczną raz na dwa tygodnie.
- Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo pacjent będzie odnosił korzyści ze stosowania leku Talvey.

Lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem działań niepożądanych po każdej z czterech pierwszych dawek. Będzie to robił przez 2 dni po każdej dawce. Po każdej z czterech pierwszych dawek pacjent powinien przebywać w pobliżu placówki ochrony zdrowia na wypadek wystąpienia działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po którejkolwiek z pierwszych trzech dawek, lekarz może zdecydować o odczekaniu do 7 dni przed podaniem kolejnej dawki.

Decyzję o stosowaniu dawki 0,4 mg/kg raz w tygodniu lub 0,8 mg/kg co dwa tygodnie lekarz podejmie w porozumieniu z pacjentem.

#### **Jak podawany jest lek**

Talvey zostanie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę jako wstrzyknięcie podskórne. Jest on podawany w okolicy brzucha lub uda.

#### **Inne leki podawane podczas terapii lekiem Talvey**

Przed każdą z trzech pierwszych dawek (jeśli pacjent otrzymuje schemat 0,4 mg/kg masy ciała) lub przed każdą z czterech pierwszych dawek (jeśli pacjent otrzymuje schemat 0,8 mg/kg masy ciała) leku Talvey, pacjent będzie otrzymywał leki, które pomagają obniżyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Mogą one obejmować:

- leki przeciwalergiczne (leki przeciwhistaminowe)
- leki przeciwzapalne (kortykosteroidy)
- leki przeciwbólowe (takie jak paracetamol).

Leki te mogą także być podawane z późniejszymi dawkami leku Talvey, w zależności od występujących objawów.

Pacjent może również otrzymać dodatkowe leki, w zależności od innych występujących objawów lub historii choroby.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Talvey**

Lek ten będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. W przypadku podania zbyt dużej ilości leku (przedawkowania), lekarz sprawdzi, czy nie występują u pacjenta działania niepożądane.

### **Jeśli pacjent zapomni o umówionej wizycie w celu podania leku Talvey**

Bardzo ważne jest, aby przychodzić na wszystkie wizyty. Jeśli pacjent zapomni o umówionej wizycie, należy umówić się na kolejną jak najszybciej.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Ciężkie działania niepożądane**

Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych, które mogą być ciężkie i mogą być śmiertelne.

#### **Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):**

- Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), ciężka reakcja immunologiczna, która może wpływać na układ nerwowy. Niektóre z objawów to:
  - uczucie splątania
  - uczucie mniejszej czujności lub świadomości
  - uczucie dezorientacji
  - uczucie senności
  - brak energii
  - spowolnienie i trudności z myśleniem.
- Zespół uwalniania cytokin (CRS), ciężka reakcja immunologiczna. CRS może powodować objawy takie jak:
  - gorączka
  - niskie ciśnienie krwi
  - dreszcze
  - niskie stężenie tlenu we krwi
  - ból głowy
  - szybkie bicie serca
  - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- mała liczba neutrofilów (neutropenia), pewnego rodzaju białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), które pomagają w krzepnięciu krwi.

W przypadku wystąpienia któregoś z wyżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych należy natychmiast poinformować lekarza.

### **Inne działania niepożądane**

Inne działania niepożądane są wymienione poniżej. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych.

#### **Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):**

- problemy z paznokciami
- ból mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- uczucie zmęczenia
- dreszcze
- utrata masy ciała
- nienormalnie sucha skóra lub błony śluzowe, np. w ustach i oczach (kseroza)

- mała liczba limfocytów (limfopenia), pewnego rodzaju białych krwinek
- problemy z poruszaniem się lub kontrolowaniem ruchu (zaburzenia ruchu)
- zawroty głowy
- uszkodzenie nerwów, które może powodować mrowienie, drętwienie, ból lub utratę czucia bólu (neuropatia czuciowa)
- uszkodzenia lub choroba wpływająca na funkcjonowanie mózgu (encefalopatia)
- biegunka
- nudności
- zaparcia
- ból brzucha
- wymioty
- zakażenie nosa, zatok lub gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- swędzenie (świąd)
- zmniejszony apetyt
- ból
- mała liczba białych krwinek (leukopenia)
- małe stężenia potasu we krwi (hipokaliemia)
- małe stężenia fosforanów we krwi (hipofosfatemia)
- małe stężenia magnezu we krwi (hipomagnezemia)
- małe stężenia immunoglobulin, rodzaju przeciwciał we krwi (hipogammaglobulinemia), co może zwiększać prawdopodobieństwo infekcji
- obrzęk spowodowany nagromadzeniem się płynów w organizmie
- podrażnienie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- zakażenie COVID-19
- badania krwi mogą wykazać wydłużenie czasu krzepnięcia krwi (zmniejszenie stężenia fibrynogenu, zwiększenie INR i wydłużenie PTT)
- zakażenie bakteryjne
- ból w jamie ustnej
- zakażenie grzybicze
- gorączka
- ból głowy
- trudności w oddychaniu (duszność)
- kaszel
- problemy w jamie ustnej i z połykaniem, takie jak: zmiana odczuwania smaku (dysgeuzja), suchość w jamie ustnej, trudności z połykaniem (dysfagia) i owrzodzenie w jamie ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- problemy skórne, w tym wysypka skórna.

#### **Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)**

- utrata włosów
- krwawienie, które może być poważne (krwotok)
- zapalenie płuc
- zakażenie wirusowe
- zakażenie krwi (sepsa)
- mała liczba pewnego rodzaju białych krwinek (neutrofilów) z towarzyszącą gorączką.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.\* Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Talvey

Talvey będzie przechowywany przez lekarza w szpitalu lub klinice. Poniższe informacje są przeznaczone głównie dla pracowników ochrony zdrowia.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem leku należy sprawdzić, czy w roztworze nie ma cząstek lub przebarwień. Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego. Nie należy stosować tego leku, jeśli jest mętny, odbarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Pracownik ochrony zdrowia wyrzuci wszelkie leki, które nie są już używane. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Talvey

- Substancją czynną jest talkwetamab. Lek Talvey występuje w dwóch różnych mocach:
  - 2 mg/ml - jedna fiolka 1,5 ml zawiera 3 mg talkwetamabu
  - 40 mg/ml - jedna fiolka 1 ml zawiera 40 mg talkwetamabu
- Pozostałe składniki to: disodu edetynian dwuwodny (E385), kwas octowy lodowaty (E260), polisorbat 20 (E432), sodu octan trójwodny (E262), sacharoza (E473), woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2. „Talvey zawiera sól”).

### Jak wygląda Talvey i co zawiera opakowanie

Lek Talvey jest roztworem do wstrzykiwań (iniekcji) i jest płynem bezbarwnym do jasnożółtego. Lek Talvey jest dostarczany w opakowaniu tekturowym zawierającym 1 szklaną fiolkę.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

### Wytwórca

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia



W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o tym leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy Talvey jest dostarczany w fiolkach jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań, który nie wymaga rozcieńczenia przed podaniem.

Fiolki Talvey o różnych stężeniach leku nie powinny być łączone w celu uzyskania dawki terapeutycznej.

Do przygotowania i podawania produktu leczniczego Talvey należy stosować technikę aseptyczną.

**Przygotowanie produktu leczniczego Talvey**

- Do przygotowania wstrzyknięcia produktu leczniczego Talvey należy użyć poniższych tabel.
  - Należy skorzystać z tabeli 1, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki 0,01 mg/kg przy użyciu fiolek Talvey 2 mg/ml.

**Tabela 1: Dawka 0,01 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego Talvey z fiołki o stężeniu 2 mg/ml**

| Dawka 0,01 mg/kg | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1,5 ml) |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                  | 35 do 39        | 0,38                              | 0,19                       | 1                               |
|                  | 40 do 45        | 0,42                              | 0,21                       | 1                               |
|                  | 46 do 55        | 0,5                               | 0,25                       | 1                               |
|                  | 56 do 65        | 0,6                               | 0,3                        | 1                               |
|                  | 66 do 75        | 0,7                               | 0,35                       | 1                               |
|                  | 76 do 85        | 0,8                               | 0,4                        | 1                               |
|                  | 86 do 95        | 0,9                               | 0,45                       | 1                               |
|                  | 96 do 105       | 1,0                               | 0,5                        | 1                               |
|                  | 106 do 115      | 1,1                               | 0,55                       | 1                               |
|                  | 116 do 125      | 1,2                               | 0,6                        | 1                               |
|                  | 126 do 135      | 1,3                               | 0,65                       | 1                               |
|                  | 136 do 145      | 1,4                               | 0,7                        | 1                               |
| 146 do 155       | 1,5             | 0,75                              | 1                          |                                 |
| 156 do 160       | 1,6             | 0,8                               | 1                          |                                 |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Należy skorzystać z tabeli 2, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiołek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki 0,06 mg/kg przy użyciu fiołki Talvey 2 mg/ml.

**Tabela 2: Dawka 0,06 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego Talvey z fiołki o stężeniu 2 mg/ml**

| Dawka 0,06 mg/kg | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1,5 ml) |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                  | 35 do 39        | 2,2                               | 1,1                        | 1                               |
|                  | 40 do 45        | 2,6                               | 1,3                        | 1                               |
|                  | 46 do 55        | 3                                 | 1,5                        | 1                               |
|                  | 56 do 65        | 3,6                               | 1,8                        | 2                               |
|                  | 66 do 75        | 4,2                               | 2,1                        | 2                               |
|                  | 76 do 85        | 4,8                               | 2,4                        | 2                               |
|                  | 86 do 95        | 5,4                               | 2,7                        | 2                               |
|                  | 96 do 105       | 6                                 | 3                          | 2                               |
|                  | 106 do 115      | 6,6                               | 3,3                        | 3                               |
|                  | 116 do 125      | 7,2                               | 3,6                        | 3                               |
|                  | 126 do 135      | 7,8                               | 3,9                        | 3                               |
|                  | 136 do 145      | 8,4                               | 4,2                        | 3                               |
| 146 do 155       | 9               | 4,5                               | 3                          |                                 |
| 156 do 160       | 9,6             | 4,8                               | 4                          |                                 |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Należy skorzystać z tabeli 3, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiołek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki 0,4 mg/kg przy użyciu fiołki Talvey 40 mg/ml.

**Tabela 3: Dawka 0,4 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego Talvey z fiołki o stężeniu 40 mg/ml**

|                        | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1 ml) |
|------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>Dawka 0,4 mg/kg</b> | 35 do 39        | 14,8                              | 0,37                       | 1                             |
|                        | 40 do 45        | 16                                | 0,4                        | 1                             |
|                        | 46 do 55        | 20                                | 0,5                        | 1                             |
|                        | 56 do 65        | 24                                | 0,6                        | 1                             |
|                        | 66 do 75        | 28                                | 0,7                        | 1                             |
|                        | 76 do 85        | 32                                | 0,8                        | 1                             |
|                        | 86 do 95        | 36                                | 0,9                        | 1                             |
|                        | 96 do 105       | 40                                | 1                          | 1                             |
|                        | 106 do 115      | 44                                | 1,1                        | 2                             |
|                        | 116 do 125      | 48                                | 1,2                        | 2                             |
|                        | 126 do 135      | 52                                | 1,3                        | 2                             |
|                        | 136 do 145      | 56                                | 1,4                        | 2                             |
|                        | 146 do 155      | 60                                | 1,5                        | 2                             |
| 156 do 160             | 64              | 1,6                               | 2                          |                               |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Należy skorzystać z tabeli 4, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiołek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki 0,8 mg/kg przy użyciu fiołki Talvey 40 mg/ml.

**Tabela 4: Dawka 0,8 mg/kg: wstrzykiwane objętości produktu leczniczego Talvey z fiołki o stężeniu 40 mg/ml**

|                        | Masa ciała (kg) | Dawka całkowita <sup>a</sup> (mg) | Wstrzykiwana objętość (ml) | Liczba fiołek (1 fiołka=1 ml) |
|------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>Dawka 0,8 mg/kg</b> | 35 do 39        | 29,6                              | 0,74                       | 1                             |
|                        | 40 do 45        | 34                                | 0,85                       | 1                             |
|                        | 46 do 55        | 40                                | 1                          | 1                             |
|                        | 56 do 65        | 48                                | 1,2                        | 2                             |
|                        | 66 do 75        | 56                                | 1,4                        | 2                             |
|                        | 76 do 85        | 64                                | 1,6                        | 2                             |
|                        | 86 do 95        | 72                                | 1,8                        | 2                             |
|                        | 96 do 105       | 80                                | 2                          | 2                             |
|                        | 106 do 115      | 88                                | 2,2                        | 3                             |
|                        | 116 do 125      | 96                                | 2,4                        | 3                             |
|                        | 126 do 135      | 104                               | 2,6                        | 3                             |
|                        | 136 do 145      | 112                               | 2,8                        | 3                             |
|                        | 146 do 155      | 120                               | 3                          | 3                             |
| 156 do 160             | 128             | 3,2                               | 4                          |                               |

<sup>a</sup> Dawka całkowita (mg) jest obliczana na podstawie objętości wstrzyknięcia podanej w zaokrągleniu (ml)

- Sprawdzić, czy roztwór do wstrzykiwań jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony lub mętny, lub obecne są w nim obce cząstki.
- Wyjąć odpowiednią fiołkę produktu leczniczego Talvey z lodówki (2°C do 8°C) i pozostawić do uzyskania temperatury otoczenia (15°C do 30°C) przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać fiołki w żaden inny sposób.
- Po osiągnięciu temperatury otoczenia, delikatnie wirować fiołką przez około 10 sekund w celu wymieszania. Nie wstrząsać.
- Pobrać wymaganą objętość do wstrzyknięcia produktu leczniczego Talvey z fiołki (fiołek) do odpowiednio dużej strzykawki za pomocą igły transferowej.
  - Każda objętość do wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 2,0 ml. Dawki wymagające więcej niż 2,0 ml rozdzielić równo na wiele strzykawkęk.
- Produkt leczniczy Talvey jest kompatybilny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej oraz materiałem strzykawkęk z polipropylenu lub poliwęglanu.
- Zastąpić igłę transferową odpowiednio dobraną wielkością igły do wstrzykiwań.

#### *Podawanie produktu leczniczego Talvey*

- Produkt leczniczy Talvey należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.
- Produkt leczniczy Talvey powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiedni personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin.
- Wstrzyknąć wymaganą objętość produktu leczniczego Talvey w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt leczniczy Talvey można wstrzykiwać w tkankę podskórną w innych miejscach (np. udo). Jeśli wymagane są wielokrotne wstrzyknięcia, miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Talvey powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.
- Nie wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub miejsca, w których skóra jest czerwona, zasiniona, tkliwa, twarda lub uszkodzona.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.