

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

TALVEY 2 mg/ml raztopina za injiciranje
TALVEY 40 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TALVEY 2 mg/ml raztopina za injiciranje
Ena 1,5-mililitrska viala vsebuje 3 mg talketamaba (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml raztopina za injiciranje
Ena 1-mililitrska viala vsebuje 40 mg talketamaba (40 mg/ml).

Talketamab je humanizirano bispecifično protitelo vrste imunoglobulin G4 - prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA), usmerjeno proti proteinu D iz družine C skupine 5 receptorjev, povezanih s proteinom G (GPCR5D - G protein-coupled receptor family C group 5 member D) in proti receptorjem CD3, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK v ovarijskih celicah kitajskega hrčka. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je brezbarvna do svetlo rumena s pH vrednostjo 5,2 in osmolalnostjo 287-290 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TALVEY je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj 3 vrste zdravljenja, vključno z imunomodulatornim zdravilom, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, in z dokazanim napredovanjem bolezni med zadnjim zdravljenjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom TALVEY morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma.

Zdravilo TALVEY mora dati zdravstveni delavec z ustrezno usposobljenim medicinskim osebjem in ustrezno medicinsko opremo za obvladovanje hudih reakcij, vključno s sindromom sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome), in nevrološke toksičnosti, vključno s sindromom nevrotoksičnosti, povezanim z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Odmerjanje

Bolniku je treba pred vsakim odmerkom zdravila TALVEY med fazo postopnega povečevanja odmerka (step-up phase) aplicirati premedikacijska zdravila (glejte spodaj).

Zdravilo TALVEY je treba dajati subkutano po ustreznem razporedu odmerjanja enkrat na teden ali enkrat na 2 tedna (vsaka dva tedna) v skladu s preglednico 1. Pri bolnikih, ki prejemajo talketamab po razporedu odmerjanja 0,4 mg/kg enkrat na teden in so dosegli zadosten klinični odziv, potrjen pri najmanj dveh zaporednih ocenah bolezni, je mogoče razmisliti o prehodu na razpored odmerjanja 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje zdravila TALVEY

Razpored odmerjanja	Faza	Dan	Odmerek zdravila TALVEY ^a
Razpored odmerjanja enkrat na teden	postopno povečevanje odmerka	1. dan	0,01 mg/kg
		3. dan ^b	0,06 mg/kg
		5. dan ^b	0,4 mg/kg
	zdravljenje	nato enkrat na teden ^c	0,4 mg/kg
Razpored odmerjanja enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna)	postopno povečevanje odmerka	1. dan	0,01 mg/kg
		3. dan ^b	0,06 mg/kg
		5. dan ^b	0,4 mg/kg
		7. dan ^b	0,8 mg/kg
	vzdrževalno zdravljenje	nato enkrat na 2 tedna ^c	0,8 mg/kg

^a Odmerek na osnovi dejanske telesne mase, aplicirati ga je treba subkutano.

^b Odmerek je mogoče dati od 2 do 4 dni po predhodnem odmerku, v primeru neželenih učinkov pa ga je mogoče dati do 7 dni po predhodnem odmerku, da neželeni učinki lahko izzvenijo.

^c Med posameznimi tedenskimi odmerki naj mine najmanj 6 dni, med posameznimi odmerki enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna) pa naj mine najmanj 12 dni.

Bolnikom je treba naročiti, naj ostanejo v bližini zdravstvene ustanove, in jih v prvih 48 urah po prejemu vsakega odmerka zdravila TALVEY v fazi postopnega povečevanja odmerka spremljati glede znakov in simptomov CRS in ICANS (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja

Bolnike je treba zdraviti z zdravilom TALVEY do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Premedikacija

Za zmanjšanje tveganja za CRS je treba 1 do 3 ure pred prejmom vsakega odmerka zdravila TALVEY v fazi postopnega povečevanja odmerka bolniku dati naslednja premedikacijska zdravila (glejte poglavje 4.4):

- kortikosteroid (peroralni ali intravenski deksametazon 16 mg ali ekvivalent)
- antihistaminik (peroralni ali intravenski difenhidramin 50 mg ali ekvivalent)
- antipiretik (peroralni ali intravenski paracetamol 650 mg do 1000 mg ali ekvivalent)

Premedikacijska zdravila pred nadaljnjimi odmerki je treba dati bolnikom, ki morajo zaradi zakasnitve odmerjanja ponovno prejeti odmerke zdravila TALVEY v fazi postopnega povečevanja odmerka (glejte preglednico 2) in bolnikom, pri katerih je prišlo do CRS (glejte preglednico 3).

Preprečevanje okužbe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TALVEY je treba razmisliti o profilaksi za preprečevanje okužb v skladu z lokalnimi smernicami.

Zakasnitve odmerjanja

Če pride do zakasnitve odmerjanja zdravila TALVEY, je treba zdravljenje začeti znova v skladu s priporočili v preglednici 2 in temu ustrezno nadaljevati z odmerjanjem enkrat na teden oziroma enkrat na 2 tedna (glejte zgoraj pod naslovom Odmerjanje). Pred ponovnim začetkom zdravljenja z

zdravilom TALVEY je treba bolniku dati premedikacijska zdravila in ga ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 2: Priporočila za ponoven začetek zdravljenja z zdravilom TALVEY po zakasnitvi odmerka

Razpored odmerjanja	Zadnji prejeti odmerek	Čas od zadnjega prejetega odmerka	Priporočila za odmerjanje zdravila TALVEY*
Razpored odmerjanja enkrat na teden	0,01 mg/kg	več kot 7 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 do 28 dni	ponovite odmerek 0,06 mg/kg
		več kot 28 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 do 35 dni	ponovite odmerek 0,4 mg/kg
		36 do 56 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,06 mg/kg
več kot 56 dni		ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg	
Razpored odmerjanja enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna)	0,01 mg/kg	več kot 7 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 do 28 dni	ponovite odmerek 0,06 mg/kg
		več kot 28 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 do 35 dni	ponovite odmerek 0,4 mg/kg
		36 do 56 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,06 mg/kg
		več kot 56 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 do 35 dni	ponovite odmerek 0,8 mg/kg
		36 do 56 dni	ponovno začnite z odmerkom 0,4 mg/kg
več kot 56 dni		ponovno začnite z odmerkom 0,01 mg/kg	

* Pred ponovnim začetkom zdravljenja z zdravilom TALVEY je treba bolniku dati premedikacijska zdravila. Po ponovni uvedbi zdravila TALVEY nadaljujte z ustreznim odmerjanjem enkrat na teden oziroma enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna) (glejte poglavje 4.2).

Spremembe odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Za obvladovanje toksičnosti, do katerih lahko pride zaradi zdravila TALVEY, je v nekaterih primerih potrebna zakasnitev odmerka (glejte poglavje 4.4). Priporočila za ponoven začetek zdravljenja z zdravilom TALVEY po zakasnitvi odmerjanja so podana v preglednici 2.

V preglednicah 3 in 4 so navedeni priporočeni ukrepi za obvladovanje CRS in ICANS. Za priporočene spremembe odmerjanja v primeru drugih neželenih učinkov glejte preglednico 6.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

CRS je treba pri bolniku ugotoviti na osnovi klinične slike (glejte poglavje 4.4). Druge vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije je treba raziskati in zdraviti. V primeru suma na CRS je treba zdravljenje z zdravilom TALVEY odložiti, dokler se CRS ne umiri, bolnika pa je treba zdraviti v skladu s priporočili v preglednici 3. Bolniku je treba nuditi podporno zdravljenje za CRS, kar lahko vključuje intenzivno nego v primerih hude ali življenje ogrožajoče oblike CRS. Razmisliti je treba o laboratorijskih preiskavah za spremljanje diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC - disseminated intravascular coagulation), hematoloških parametrov ter delovanja pljuč, srca, ledvic in jeter.

Preglednica 3: Priporočila za obvladovanje CRS

Stopnja CRS ^a	Ukrepi v povezavi z zdravilom TALVEY	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidi ^c
Stopnja 1 Temperatura ≥ 38 °C ^d	Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler CRS ne izzveni. Pred naslednjim odmerkom zdravila TALVEY dajte bolniku premedikacijska zdravila.	O uporabi tocilizumaba velja razmisliti.	Ni relevantno.

<p>Stopnja 2</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C^d skupaj z bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzijo, ki se izboljša po dodajanju tekočin, tako da uporaba vazokonstriktorjev ni potrebna, • ali s potrebo po dodajanju kisika z majhnim pretokom skozi nosni kateter^e ali pred usta in nos (blow-by). 	<p>Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler CRS ne izzveni.</p> <p>Pred naslednjim odmerkom zdravila TALVEY dajte bolniku premedikacijska zdravila.</p> <p>Bolnika spremljajte prvih 48 ur po prejemu naslednjega odmerka zdravila TALVEY. Bolniku naročite, naj v času spremljanja ostane v bližini zdravstvene ustanove.</p>	<p>Aplicirajte tocilizumab^o 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponovno aplicirajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin ali povečano dodajanje kisika.</p> <p>Odmerjanje omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju in skupno največ 4 odmerke.</p>	<p>Če v 24 urah po začetku zdravljenja s tocilizumabom ni izboljšanja, aplicirajte metilprednizolon 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali deksametazon 10 mg intravensko enkrat na 6 ur.</p> <p>Z odmerjanjem kortikosteroidov nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte v obdobju 3 dni.</p>
<p>Stopnja 3</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C^d skupaj z bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba enega vazokonstriktorja, z vazopresinom ali brez njega, • ali s potrebo po dodajanju kisika z visokim pretokom skozi nosni kateter^e, obrazno masko, masko z nepovratnim ventilom ali Venturijevo masko. 	<p><u>Trajanje < 48 ur</u></p> <p>Tako kot za stopnjo 2.</p> <p><u>Ponovitev ali trajanje ≥ 48 ur</u></p> <p>Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TALVEY.</p>	<p>Aplicirajte tocilizumab 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponovno aplicirajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin ali povečano dodajanje kisika.</p> <p>Odmerjanje omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju in skupno največ 4 odmerke.</p>	<p>Če ni izboljšanja, aplicirajte metilprednizolon 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali deksametazon (npr. 10 mg intravensko enkrat na 6 ur).</p> <p>Z odmerjanjem kortikosteroidov nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte v obdobju 3 dni.</p>

<p>Stopnja 4</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ skupaj z bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzijo, zaradi katere je potrebna uporaba več vazokonstriktorjev (razen vazopresina), ali s potrebo po dodajanju kisika z ventilacijo s pozitivnim tlakom (npr. ventilacijo s stalnim nadtlakom v dihalnih poteh [CPAP - continuous positive airway pressure], ventilacijo z dvema nivojema nadtlaka v dihalnih poteh [BiPAP - bilevel positive airway pressure], intubacijo ali mehansko ventilacijo). 	<p>Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TALVEY.</p>	<p>Aplicirajte tocilizumab 8 mg/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro (odmerek naj ne presega 800 mg).</p> <p>Po potrebi ponovno aplicirajte tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravensko dodajanje tekočin ali povečano dodajanje kisika.</p> <p>Odmerjanje omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju in skupno največ 4 odmerke.</p>	<p>Postopajte, kot je navedeno zgoraj, ali aplicirajte metilprednizolon 1000 mg na dan intravensko 3 dni po zdravnikovi presoji.</p> <p>Če ne pride do izboljšanja ali se stanje slabša, razmislite o uporabi drugih imunosupresivnih zdravil.^e</p>
---	---	---	--

^a Na osnovi opredelitve stopenj CRS združenja ASTCT (Lee et al 2019).

^b Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tocilizumab.

^c V primeru neodzivnega CRS zdravite bolnika v skladu z lokalnimi smernicami.

^d Zvišana telesna temperatura zaradi CRS: zvišana telesna temperatura ni vedno prisotna sočasno s hipotenzijo ali hipoksijo, saj je lahko prikrita zaradi ukrepov, kot je zdravljenje z antipiretiki ali proticitokinskimi zdravili (npr. tocilizumab ali kortikosteroidi).

^e Nosni kateter z majhnim pretokom ima pretok ≤ 6 l/min, nosni kateter z velikim pretokom ima pretok >6 l/min.

Nevrološka toksičnost, vključno z ICANS

Pri prvem znaku nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS, je treba odmerjanje zdravila TALVEY odložiti in razmisliti o nevrološkem pregledu. Izključiti je treba druge možne vzroke nevroloških simptomov. V primeru hude ali življenjske ogrožajoče oblike ICANS je treba poskrbeti za podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego (glejte poglavje 4.4). Priporočila za obvladovanje ICANS so podana v preglednici 4.

Preglednica 4: Priporočila za obvladovanje ICANS

Stopnja ICANS ^{a,b}	Sočasno prisoten CRS	Brez sočasnega CRS
<p>Stopnja 1</p> <p>Ocena ICE^c 7-9</p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti^d: oseba se zbudi spontano</p>	<p>Zdravljenje v primeru CRS po navodilih v preglednici 3.</p> <p>Spremljajte nevrološke simptome in razmislite o posvetu z nevrologom in nevrološkem pregledu, po zdravnikovi presoji.</p> <p>Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Za profilakso proti epileptičnim napadom razmislite o nesedativnih antiepileptikih (npr. levetiracetam).</p>	<p>Spremljajte nevrološke simptome in razmislite o posvetu z nevrologom in nevrološkem pregledu, po zdravnikovi presoji.</p>

<p>Stopnja 2</p> <p>Ocena ICE^c 3-6</p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti^d: oseba se zbudi na glasen poziv</p>	<p>Za obvladovanje CRS aplicirajte tocilizumab v skladu s preglednico 3.</p> <p>Če po uvedbi tocilizumaba ne pride do izboljšanja, aplicirajte deksametazon^e 10 mg intravensko na vsakih 6 ur, če bolnik že sicer ne prejema drugih kortikosteroidov. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p>	<p>Aplicirajte deksametazon^e 10 mg intravensko enkrat na 6 ur. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p>
<p>Stopnja 3</p> <p>Ocena ICE^c 0-2 (če je ocena ICE 0, a je bolnika mogoče zbuditi (npr. se zbudi z globalno afazijo) in je sposoben za ocenjevanje)</p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti^d: oseba se zbudi samo na taktilni stimulus,</p> <p>ali epileptični napad^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bodisi katerikoli klinični epileptični napad, žariščni ali generaliziran, ki se hitro umiri, • ali nekonvulzivni napad, viden na elektroencefalogramu (EEG), ki izzveni po intervenciji, <p>ali zvišan intrakranialni tlak: žariščni/lokalni edem, zaznan s slikovno metodo za prikaz živčevja^d</p>	<p>Za obvladovanje CRS aplicirajte tocilizumab v skladu s preglednico 3.</p> <p>Aplicirajte deksametazon^e 10 mg intravensko skupaj s prvim odmerkom tocilizumaba in nato ponavljajte enkrat na 6 ur. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p>	<p>Aplicirajte deksametazon^e 10 mg intravensko enkrat na 6 ur. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p>
<p>Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Za profilakso proti epileptičnim napadom razmislite o nesedativnih antiepileptikih (npr. levetiracetam). Po potrebi razmislite o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnjih preiskav.</p> <p>Bolnika spremljajte prvih 48 ur po prejemu naslednjega odmerka zdravila TALVEY. Bolniku naročite, naj v času spremljanja ostane v bližini zdravstvene ustanove.</p> <p>Za profilakso proti epileptičnim napadom razmislite o nesedativnih antiepileptikih (npr. levetiracetam). Po potrebi razmislite o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnjih preiskav.</p> <p><u>Prvi pojav reakcije:</u> Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Bolnika spremljajte prvih 48 ur po prejemu naslednjega odmerka zdravila TALVEY. Bolniku naročite, naj v času spremljanja ostane v bližini zdravstvene ustanove.</p> <p><u>Ponovitev reakcije:</u> Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TALVEY.</p>		

<p>Stopnja 4</p> <p>Ocena ICE^c 0 (bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE)</p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bodisi osebe ni mogoče zbuditi oziroma jo zbudi le močnejši ali večkratni taktilni dražljaj • ali gre za stupor ali komo <p>ali epileptični napad^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bodisi življenjsko nevaren dolgotrajen epileptični napad (>5 minut) • ali večkratni klinični napadi ali električni izbruhi brez vmesne umiritve na izhodiščno raven <p>ali motorični znaki^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • globoka žariščna motorična oslabelost, kot sta hemipareza ali parapareza, <p>ali zvišan intrakranialni tlak /možganski edem^d, z znaki/simptomi, kot so:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzni možganski edem, zaznan s slikovno metodo za prikaz živčevja • decerebracijski ali dekortikacijski položaj • paraliza VI. možganskega živca • edem papile vidnega živca • Cushingova triada 	<p>Za obvladovanje CRS aplicirajte tocilizumab v skladu s preglednico 3.</p> <p>Ob prvem odmerku tocilizumaba aplicirajte deksametazon^e 10 mg intravensko in nato odmerjanje ponavljajte vsakih 6 ur. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p> <p>Razmislite tudi o drugi možnosti: ob prvem odmerku tocilizumaba aplicirajte metilprednizolon 1000 mg na dan intravensko in nato nadaljujte z odmerjanjem metilprednizolona 1000 mg na dan intravensko še najmanj 2 dni.</p>	<p>Aplicirajte deksametazon^e 10 mg intravensko enkrat na 6 ur. Z odmerjanjem deksametazona nadaljujte, dokler se reakcija ne umiri do stopnje 1 ali manj, nato odmerke postopoma zmanjšujte.</p> <p>Razmislite tudi o drugi možnosti: aplicirajte metilprednizolon 1000 mg na dan intravensko 3 dni; če pride do izboljšanja, postopajte, kot je navedeno zgoraj.</p>
	<p>Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TALVEY.</p> <p>Za profilakso proti epileptičnim napadom razmislite o nesedativnih antiepileptikih (npr. levetiracetam). Po potrebi razmislite o posvetu z nevrologom in drugimi specialisti glede nadaljnjih preiskav.</p> <p>V primeru zvišanega intrakranialnega tlaka ali možganskega edema upoštevajte lokalne smernice za zdravljenje.</p>	

^a Zdravljenje je treba izbrati glede na najbolj izraženo reakcijo, ki je ni mogoče pripisati drugemu vzroku.

^b Stopnje ICANS po ASTCT 2019.

^c Če je bolnika mogoče zbuditi in je sposoben za ocenjevanje encefalopatije zaradi imunskih efektorskih celic (ICE - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy), je treba oceniti: **orientiranost** (ali ve, katerega leta in meseca smo ter v katerem mestu in bolnišnici je = 4 točke); **poimenovanje** (poimenuje 3 predmete, npr. pokaže na uro, pisalo in gumb = 3 točke); **izvajanje ukazov** (npr. "pokažite 2 prsta" ali "zaprite oči in iztegnite jezik" = 1 točka); **pisanje** (sposobnost pisanja in oblikovanja običajnega stavka = 1 točka; in **pozornost** (odštevanje po deset od 100 nazaj = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in ni sposoben za ocenjevanje ICE (ICANS stopnje 4) = 0 točk.

^d Reakcija, ki je ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.

^e Vsa navodila za odmerjanje deksametazona veljajo za deksametazon ali ekvivalent.

Preglednica 5: Priporočila za obvladovanje nevrološke toksičnosti (razen ICANS)

Neželeni učinek	Izraženost ^a	Ukrepi
Nevrološka toksičnost ^a (razen ICANS)	Stopnja 1	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler simptomi nevrološke toksičnosti ne izzvenijo ali se stabilizirajo.^b
	Stopnja 2 Stopnja 3 (prvi pojav)	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler se simptomi nevrološke toksičnosti ne izboljšajo do stopnje 1 ali manj.^b • Poskrbite za podporno zdravljenje.
	Stopnja 3 (ponovitev) Stopnja 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dokončno ukinite zdravljenje z zdravilom TALVEY. • Poskrbite za podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego.

^a Po kriterijih CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute) (kriteriji NCI-CTCAE), verzija 4.3.

^b Za priporočila glede ponovnega začetka zdravljenja z zdravilom TALVEY po zakasnitvi odmerjanja glejte preglednico 2.

Drugi neželeni učinki

Priporočene spremembe odmerjanja v primeru drugih neželenih učinkov so podane v preglednici 6.

Preglednica 6: Priporočene spremembe odmerjanja v primeru drugih neželenih učinkov

Neželeni učinek	Izraženost	Sprememba odmerjanja
Resne okužbe (glejte poglavje 4.4)	vse stopnje	<ul style="list-style-type: none"> • Pri bolnikih z aktivno okužbo ne začnite dajati zdravila TALVEY po razporedu postopnega povečevanja odmerka. • V fazi postopnega povečevanja odmerka odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler okužba ne izzveni.
	stopnja 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • V fazi zdravljenja odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler se okužba ne umiri do stopnje 2 ali manj.
Citopenije (glejte poglavje 4.4)	absolutno število nevtrofilcev manj kot $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ni absolutno število nevtrofilcev $0,5 \times 10^9/l$ ali več.
	febrilna nevtropenija	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ni absolutno število nevtrofilcev $1,0 \times 10^9/l$ ali več in se telesna temperatura normalizira.
	vrednost hemoglobina manj kot 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ni vrednost hemoglobina 8 g/dl ali več.
	število trombocitov manj kot 25 000/ μ l število trombocitov med 25 000/ μ l in 50 000/ μ l ob sočasni krvavitvi	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler ni število trombocitov 25 000/μl ali več in ni nobenih znakov krvavitve.
Oralna toksičnost, vključno z izgubo telesne mase (glejte poglavje 4.4)	toksičnost, ki se ne odzove na podporno zdravljenje	<p>Prekinite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler se stanje ne stabilizira ali izboljša, nato razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja po spremenjenem režimu, in sicer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • če je bolnik nazadnje prejemal 0,4 mg/kg enkrat na teden, spremenite režim na 0,4 mg/kg enkrat na dva tedna; • če je bolnik nazadnje prejemal 0,8 mg/kg enkrat na dva tedna, spremenite režim na 0,8 mg/kg enkrat na štiri tedne.
Kožne reakcije, vključno s spremembami na nohtih (glejte poglavje 4.4)	stopnja 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler se neželeni učinek ne umiri do stopnje 1 ali izhodiščnega stanja.

Drugi nehematološki neželeni učinki ^a (glejte poglavje 4.8)	stopnja 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Odložite odmerjanje zdravila TALVEY, dokler se neželeni učinek ne umiri do stopnje 1 ali izhodiščnega stanja.
---	-------------	---

^a po kriterijih CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute) (kriteriji NCI-CTCAE), verzija 4.03)

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravilo TALVEY ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

Starostniki (stari 65 let ali več)

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic se prilagajanje odmerka ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter se prilagajanje odmerka ne priporoča (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je na voljo malo podatkov o uporabi oziroma podatkov ni.

Način uporabe

Zdravilo TALVEY je namenjeno za subkutano uporabo.

Ustrezen volumen zdravila TALVEY je treba injicirati v podkožno tkivo na trebuhu (kar je najprimernejše mesto injiciranja). Zdravilo TALVEY je sicer mogoče injicirati tudi v podkožno tkivo na drugih predelih (npr. na stegnu). Če je treba dati več injekcij, naj bosta mesti injiciranja zdravila TALVEY najmanj 2 cm narazen.

Zdravila TALVEY se ne sme injicirati na mestih, kjer so na koži tetovaže ali brazgotine oziroma na predelih, kjer je koža rdeča, podpluta, občutljiva, trda ali poškodovana.

Za navodila za rokovanje z zdravilom pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo TALVEY, lahko pride do CRS, vključno z življenje ogrožajočimi reakcijami in reakcijami s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki in simptomi CRS lahko med drugim vključujejo zvišano telesno temperaturo, hipotenzijo, mrzlico, hipoksijo, glavobol, tahikardijo in zvišane vrednosti aminotransferaz. Potencialno življenje ogrožajoči zapleti CRS lahko vključujejo disfunkcijo srca, sindrom akutne dihalne stiske, nevrološko toksičnost, odpoved ledvic in/ali jeter in diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC).

Za zmanjševanje tveganja za razvoj CRS je treba zdravljenje z zdravilom TALVEY začeti s postopnim povečevanjem odmerka in bolniku pred vsakim odmerkom zdravila TALVEY v fazi postopnega povečevanja odmerka dati premedikacijska zdravila (kortikosteroide, antihistaminike in antipiretike). Po dajanju zdravila je treba bolnike ustrezno spremljati. Bolnikom, pri katerih pride do CRS po prejemu prejšnjega odmerka, je treba pred prejemom naslednjega odmerka zdravila TALVEY aplicirati premedikacijska zdravila (glejte poglavje 4.2).

V klinične študije niso vključevali bolnikov, pri katerih je prišlo do CRS stopnje 3 ali več pri predhodnem zdravljenju s katerim od zdravil, ki preusmerjajo delovanje celic T (angl. T cell redirection therapy). Ni mogoče izključiti možnosti, da bi predhodna huda oblika CRS ob zdravljenju s celicami T, ki izražajo himerni antigenski receptor (celice CAR-T) ali z drugo vrsto T-celičnih povezovalcev (angl. T-cell engagers) lahko vplivala na varnost uporabe zdravila TALVEY. Možne koristi zdravljenja je treba skrbno pretehtati v primerjavi s tveganjem za nevrološke zaplete in pri odmerjanju zdravila TALVEY tem bolnikom biti še posebno previden.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi CRS. Pri prvih znakih CRS je treba bolnika takoj pregledati in oceniti, ali potrebuje hospitalizacijo. Glede na izraženost težav mu je treba uvesti podporno zdravljenje, tocilizumab in/ali kortikosteroide. Dokler CRS še poteka, se je treba izogibati uporabi rastnih dejavnikov za mieloično vrsto, zlasti granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajočih faktorjev (GM-CSF). Zdravljenje z zdravilom TALVEY je treba odložiti, dokler CRS ne izzveni (glejte poglavje 4.2).

Nevrološka toksičnost, vključno z ICANS

Po zdravljenju z zdravilom TALVEY je prišlo do resne ali življenje ogrožajoče nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS (glejte poglavje 4.8).

Po zdravljenju z zdravilom TALVEY je prišlo do razvoja ICANS, vključno z reakcijami s smrtnim izidom. ICANS se lahko pojavi sočasno s CRS, po izteku CRS ali v odsotnosti CRS. Klinični znaki in simptomi ICANS lahko med drugim vključujejo stanje zmedenosti, zmanjšano stopnjo zavesti, dezorientiranost, somnolenco, letargijo in bradifrenijo.

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nevrološke toksičnosti in jih takoj zdraviti. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi nevrološke toksičnosti, kar vključuje ICANS. Pri prvih znakih nevrološke toksičnosti, kar vključuje ICANS, je treba bolnika takoj pregledati in mu nuditi podporno oskrbo glede na izraženost reakcije. Bolnikom, pri katerih je prišlo do ICANS stopnje 2 ali več, je treba naročiti, naj ostanejo v bližini zdravstvene ustanove, in jih po prejemu naslednjega odmerka zdravila TALVEY 48 ur spremljati glede znakov in simptomov.

V primeru razvoja ICANS ali druge nevrološke toksičnosti je glede na izraženost treba zdravljenje z zdravilom TALVEY odložiti ali dokončno ukiniti in upoštevati priporočila za obvladovanje, ki so navedena v preglednici 4 (glejte poglavje 4.2).

O uporabi talketamaba pri bolnikih s prizadetostjo osrednjega živčevja v sklopu diseminiranega plazmocitoma ali druge klinično pomembne bolezni osrednjega živčevja ni na voljo nobenih podatkov, ker takih bolnikov zaradi možnega tveganja za razvoj ICANS niso vključili v študijo.

Zaradi možnosti razvoja ICANS je treba bolnikom naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji v fazi postopnega povečevanja odmerka in še 48 ur po zaključku faze postopnega povečevanja odmerka ter v primeru novega pojava katerega koli nevrološkega simptoma, dokler simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.7).

Zdravljenje v primeru nevrološke toksičnosti

Pri prvih znakih nevrološke toksičnosti, kar vključuje ICANS, je treba razmisliti o nevrološkem pregledu. Izključiti je treba druge možne vzroke nevroloških simptomov. Zdravljenje z zdravilom

TALVEY treba odložiti, dokler neželeni učinek ne izzveni (glejte preglednico 4). V primeru hude ali življenje ogrožajoče nevrološke toksičnosti je treba pričeti z intenzivnim in podpornim zdravljenjem.

Oralna toksičnost

Po zdravljenju z zdravilom TALVEY zelo pogosto pride do oralne toksičnosti, kar vključuje disgevzijo (motnje okušanja), suha usta, disfagijo (motnje požiranja) in stomatitis (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov oralne toksičnosti. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi oralne toksičnosti, in jim v tem primeru nuditi podporno oskrbo. Podporna oskrba lahko vključuje sredstva, ki stimulirajo izločanje sline, ustno vodo s steroidom ali posvet z nutricionistom. Odmerjanje zdravila TALVEY je treba prekiniti ali razmisliti o manj pogostem odmerjanju (glejte poglavje 4.2).

Sčasoma lahko pride do opaznega zmanjšanja telesne mase (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem je treba redno spremljati spremembe telesne mase. V primeru klinično pomembne izgube telesne mase je treba izvesti nadaljnje preiskave. Odmerjanje zdravila TALVEY je treba prekiniti ali razmisliti o manj pogostem odmerjanju (glejte poglavje 4.2).

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY, so poročali o resnih okužbah, kar vključuje življenje ogrožajoče okužbe in tiste s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom TALVEY spremljati glede znakov in simptomov okužbe in jih ustrezno zdraviti. Bolnik mora prejeti profilaktične antibiotike v skladu z lokalnimi smernicami. Bolniki z aktivno resno okužbo ne smejo prejeti zdravila TALVEY. Zdravljenje z zdravilom TALVEY je treba odložiti, kadar je to indicirano (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba poučiti, da ob pojavu znakov ali simptomov, ki kažejo na okužbo, poiščejo zdravniško pomoč.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY, so poročali o hipogamaglobulinemiji (glejte poglavje 4.8).

V času zdravljenja z zdravilom TALVEY je treba pri bolniku spremljati raven imunoglobulinov. Bolnike s hipogamaglobulinemijo so zdravili z intravensko ali subkutano terapijo z imunoglobulini. Bolnike je treba zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami, vključno s previdnostnimi ukrepi v primeru okužb, profilakso z antibiotiki ali protivirusnimi zdravili ter nadomestnim zdravljenjem z imunoglobulini.

Citopenije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY, so poročali o z zdravljenjem povzročeni nevtropeniji, febrilni nevtropeniji in trombocitopeniji stopnje 3 ali 4. Večinoma so se citopenije pojavile v prvih 8 do 10 tednih. Bolniku je treba ob izhodišču in občasno tudi kasneje med zdravljenjem pregledati kompletno krvno sliko. Zagotoviti je treba podporno zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnike z nevtropenijo je treba spremljati glede znakov okužbe. Zdravljenje z zdravilom TALVEY je treba odložiti, kadar je to utemeljeno (glejte poglavje 4.2).

Kožne reakcije

Zdravilo TALVEY lahko povzroči kožne reakcije, med drugim izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, eritem, eritematozni izpuščaj, pa tudi spremembe na nohtih (glejte poglavje 4.8). Kožne reakcije, vključno z napredovanjem izpuščaja, je treba spremljati zaradi možnosti zgodnjega ukrepanja in zdravljenja s kortikosteroidi. V primeru reakcije stopnje 3 ali več ali pri poslabšanju izpuščaja stopnje 1 ali 2 je treba bolniku dati tudi peroralne kortikosteroide. Pri kožnih reakcijah brez izpuščaja velja razmisliti o spremembi odmerjanja (glejte preglednico 6).

V primeru kožnih reakcij in sprememb na nohtih je glede na izraženost treba zdravljenje z zdravilom TALVEY odložiti in upoštevati lokalne smernice (glejte poglavje 4.2).

Cepiva

V času prejemanja zdravila TALVEY je imunski odziv na cepiva lahko zmanjšan. Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med potekom ali po zaključku zdravljenja z zdravilom TALVEY niso proučili. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in najmanj 4 tedne po zaključku zdravljenja. Za nenačrtovano izpostavljenost v času nosečnosti glejte poglavje 4.6.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom TALVEY. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila TALVEY (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerak, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvajali.

Talketamab povzroča sproščanje citokinov (glejte poglavje 5.1), ki lahko zavirajo delovanje encimov citokroma P450 (CYP), kar potencialno lahko povzroči povečano izpostavljenost substratom CYP. Največje tveganje za interakcije z drugimi zdravili je mogoče pričakovati v obdobju od začetka odmerjanja talketamaba v fazi postopnega povečevanja odmerka pa do 9. dne po prejemu prvega vzdrževalnega odmerka in v času CRS ter po njem (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba spremljati glede toksičnih učinkov ali koncentracij zdravil, ki so substrati CYP (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) in katerih minimalne spremembe koncentracije lahko povzročijo resne neželene učinke. Odmerke sočasno uporabljenih substratov CYP (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) je treba po potrebi prilagoditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom TALVEY.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila TALVEY.

Nosečnost

Za oceno tveganja uporabe zdravila TALVEY med nosečnostjo ni na voljo nobenih podatkov o uporabi zdravila TALVEY pri nosečnicah ali podatkov iz študij na živalih. Znano je, da humani IgG po prvem trimesečju nosečnosti prehaja skozi posteljico, zato pri talketamabu obstaja možnost za prenos z matere na razvijajoči se plod. Učinki zdravila TALVEY na razvijajoči se plod niso znani. Uporaba zdravila TALVEY pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ni priporočljiva.

Pri uporabi zdravila TALVEY med nosečnostjo je pri novorojenčkih mogoče pričakovati zmanjšan imunski odziv na cepiva. Iz tega razloga je cepljenje novorojenčka z živimi cepivi, kot je cepivo BCG, treba odložiti, dokler ni novorojenček star 4 tedne.

Dojenje

Ni znano, ali se talketamab izloča v materino mleko. Ker ni znano, ali lahko zdravilo TALVEY pri dojenih otrocih povzroči resne neželene učinke, bolnice ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom TALVEY in še najmanj 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu talketamaba na plodnost. V študijah na živalih niso ocenjevali vpliva talketamaba na plodnost pri samcih in samicah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TALVEY ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti razvoja ICANS obstaja pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo TALVEY, tveganje za zmanjšano stopnjo zavesti (glejte poglavje 4.4). Bolnikom je treba naročiti naj ne vozijo in ne upravljajo strojev v fazi postopnega povečevanja odmerka in še 48 ur po zaključku faze postopnega povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.2) ter v primeru novega pojava kateregakoli nevrološkega simptoma, dokler simptom ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (77%), disgevzija (72%), hipogamaglobulinemija (67%), spremembe na nohtih (56%), mišično-skeletne bolečine (48%), anemija (47%), kožne spremembe (43%), utrujenost (43%), zmanjšanje telesne mase (40%), izpuščaj (39%), suha usta (36%), nevtropenija (35%), zvišana telesna temperatura (33%), kseroza (32%), trombocitopenija (30%), okužba zgornjih dihal (29%), limfopenija (27%), disfagija (24%), diareja (25%), srbenje (23%), kašelj (23%), bolečine (22%), zmanjšan apetit (22%) in glavobol (20%).

Med resnimi neželenimi učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, so bili CRS (13%), zvišana telesna temperatura (5%), ICANS (3,8%), sepsa (3,8%), COVID-19 (3,2%), bakterijska okužba (2,4%), pljučnica (2,4%), virusna okužba (2,4%), nevtropenija (2,1%) in bolečine (2,1%).

Najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje, sta bila ICANS (1,1%) in zmanjšanje telesne mase (0,9%).

Seznam neželenih učinkov

Varnost zdravila TALVEY so ocenjevali v študiji MonumenTAL-1 pri 339 odraslih bolnikih s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, vključno z bolniki, ki so prejeli zdravilo TALVEY po priporočenem režimu odmerjanja po predhodnem zdravljenju s preusmerjanjem delovanja celic T ali brez tega zdravljenja. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 7,4 meseca (od 0,0 do 32,9 meseca).

V preglednici 7 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY. Podatke o varnosti zdravila TALVEY so ocenili tudi v populaciji vseh zdravljenih oseb (N=501), pri čemer niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Neželeni učinki, ki so jih opažali v kliničnih študijah, so spodaj navedeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli zdravilo TALVEY v študiji MonumenTAL-1 (N=339)

Organski sistem neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Katerekoli stopnje (%)	Stopnje 3 ali 4 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni			
bakterijska okužba*	zelo pogosti	40 (12%)	11 (3,2%)
glivična okužba*	zelo pogosti	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	zelo pogosti	63 (19%)	10 (2,9%)
okužba zgornjih dihal*	zelo pogosti	98 (29%)	7 (2,1%)
sepsa*#	pogosti	15 (4,4%)	14 (4,1%)
pljučnica*	pogosti	23 (7%)	11 (3,2%)
virusna okužba*	pogosti	23 (7%)	6 (1,8%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
nevtropenija*	zelo pogosti	119 (35%)	103 (30%)
anemija*	zelo pogosti	158 (47%)	99 (29%)
trombocitopenija	zelo pogosti	101 (30%)	71 (21%)
limfopenija	zelo pogosti	91 (27%)	83 (25%)
levkopenija	zelo pogosti	62 (18%)	38 (11%)
krvavitev ¹	pogosti	27 (8%)	5 (1,5%)
febrilna nevtropenija	pogosti	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Bolezni imunskega sistema			
sindrom sproščanja citokinov	zelo pogosti	260 (77%)	5 (1,5%)
hipogamaglobulinemija ²	zelo pogosti	227 (67%)	0
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšan apetit	zelo pogosti	76 (22%)	4 (1,2%)
hipokaliemija	zelo pogosti	55 (16%)	12 (3,5%)
hipofosfatemija*	zelo pogosti	49 (15%)	21 (6%)
hipomagneziemija	zelo pogosti	35 (11%)	0
Bolezni živčevja			
sindrom nevrotoksičnosti povezan z imunskimi efektorskimi celicami*	zelo pogosti	26 (10%)	6 (2,3%)
encefalopatija ³	zelo pogosti	36 (11%)	0
glavobol*	zelo pogosti	69 (20%)	2 (0,6%)
motorična disfunkcija ⁴	zelo pogosti	38 (11%)	2 (0,6%)
omotičnost*	zelo pogosti	42 (12%)	8 (2,4%)
senzorična nevropatija ⁵	zelo pogosti	34 (10%)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
kašelj*	zelo pogosti	78 (23%)	0
dispneja ^{6#}	zelo pogosti	39 (12%)	5 (1,5%)
bolečine v ustih*	zelo pogosti	42 (12%)	0
Bolezni prebavil			
disgevizija ⁷	zelo pogosti	245 (72%)	0
suha usta [‡]	zelo pogosti	122 (36%)	0
disfagija	zelo pogosti	82 (24%)	3 (0,9%)
diareja	zelo pogosti	84 (25%)	4 (1,2%)
stomatitis ⁸	zelo pogosti	67 (20%)	4 (1,2%)
navzea	zelo pogosti	64 (19%)	0
obstipacija	zelo pogosti	61 (18%)	0
bolečine v trebuhu*	zelo pogosti	35 (10%)	1 (0,3%)
bruhanje	zelo pogosti	34 (10%)	2 (0,6%)
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj*	zelo pogosti	132 (39%)	12 (3,5%)
kožne spremembe*	zelo pogosti	145 (43%)	0
kseroza ⁹	zelo pogosti	109 (32%)	0
srbenje	zelo pogosti	79 (23%)	1 (0,3%)
spremembe na nohtih*	zelo pogosti	191 (56%)	0
alopecija	pogosti	30 (9%)	0

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišično-skeletne bolečine*	zelo pogosti	164 (48%)	12 (3,5%)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost*	zelo pogosti	147 (43%)	12 (3,5%)
hujšanje	zelo pogosti	134 (40%)	11 (3,2%)
zvišana telesna temperatura*	zelo pogosti	113 (33%)	6 (1,8%)
bolečine*	zelo pogosti	76 (22%)	7 (2,1%)
edemi ¹⁰	zelo pogosti	59 (17%)	0
reakcija na mestu injiciranja ¹¹	zelo pogosti	45 (13%)	0
mrzlica	zelo pogosti	39 (12%)	1 (0,3%)
Preiskave			
znižana koncentracija fibrinogena	zelo pogosti	52 (15%)	12 (3,5%)
podaljšan delni trombotoplastinski čas (aPTČ)	zelo pogosti	49 (15%)	0
zvišane koncentracije aminotransferaz ¹²	zelo pogosti	48 (14%)	12 (3,5%)
zvišano mednarodno normalizirano razmerje (INR)	zelo pogosti	47 (14%)	1 (0,3%)
zvišana koncentracija gama-glutamilttransferaze	zelo pogosti	36 (11%)	16 (4,7%)

Za neželene učinke so uporabljeni izrazi klasifikacije MedDRA verzija 24.0.

‡ Po kriterijih CTCAE v4.03 je največja stopnja toksičnosti za disgevizijo 2, največja stopnja toksičnosti za suha usta pa 3.

* skupen izraz

vključuje primer(e) s smrtnim izidom

1 Izraz krvavitev vključuje: krvavitev iz veznice, epistakso, hematoma, hematurijo, krvavitev iz spodnjega prebavnega trakta, periorbitalno krvavitev, petehije, rektalno krvavitev, subduralni hematoma in vaginalno krvavitev.

2 Izraz hipogamaglobulinemija vključuje: hipogamaglobulinemijo in/ali osebe z laboratorijsko vrednostjo IgG manj kot 500 mg/dl po zdravljenju s talketamabom.

3 Izraz encefalopatija vključuje: agitacijo, amnezijo, afazijo, bradifrenijo, stanje zmedenosti, delirij, dezorientiranost, encefalopatijo, halucinacije, letargijo, motnje spomina, nemir, motnje spanja in somnolenco.

4 Izraz motorična disfunkcija vključuje: disgrafijo, hripavost, težave pri hoji, mišične spazme, mišično šibkost in tremor.

5 Izraz senzorična nevropatija vključuje: disesteziijo, hipesteziijo, hipesteziijo v ustih, nevralgijo, periferno senzorično nevropatijo, išias in vestibularni nevronitis.

6 Izraz dispneja vključuje: akutno dihalno odpoved, dispnejo, dispnejo ob naporu, dihalno odpoved in tahipnejo.

7 Izraz disgevizija vključuje: agevizijo, disgevizijo, hipogevizijo in motnje okušanja.

8 Izraz stomatitis vključuje: heilitis, glositis, glosodinijo, razjedo ustne sluznice, neprijeten občutek v ustih, eritem ustne sluznice, bolečine v ustih, stomatitis, otečen jezik, neprijeten občutek v jeziku, eritem jezika, edem jezika in razjedo na jeziku.

9 Izraz kseroza vključuje: suho oko, suho kožo in kserozo.

10 Izraz edemi vključuje: zastajanje tekočin, oteklina dlesni, hipervolemija, otekanje sklepov, otekanje ustnice, edeme, periferne edeme, periorbitalni edem, periferna oteklina in oteklina.

11 Izraz reakcija na mestu injiciranja vključuje: neprijeten občutek na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, leho na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja in reakcijo na mestu injiciranja.

12 Izraz zvišane koncentracije aminotransferaz vključuje: zvišano koncentracijo alanin aminotransferaze, zvišano koncentracijo aspartat aminotransferaze in zvišane koncentracije aminotransferaz.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

V študiji MonumenTAL-1 (N=339) je do CRS prišlo pri 77% bolnikov. Večina reakcij je bila stopnje 1 ali 2, do reakcije stopnje 3 je prišlo pri 1,5% bolnikov. Pri enaintridesetih odstotkih (31%) bolnikov je prišlo do več kot ene reakcije CRS. Reakcije so večinoma nastopile v fazi postopnega povečevanja odmerka po prejemu odmerka 0,01 mg/kg (29%), po prejemu odmerka 0,06 mg/kg (44%), po prejemu odmerka 0,3 mg/kg (pri bolnikih z odmerjanjem enkrat na 2 tedna [vsaka 2 tedna]; 33%) ali po prejemu prvega vzdrževalnega odmerka (0,4 mg/kg [30%] ali 0,8 mg/kg [12%]). Manj kot 4% reakcij CRS je nastopilo v času od 5. tedna naprej; vse reakcije so bile stopnje 1. Mediani čas do nastopa CRS je bil 27 ur od prejema zadnjega odmerka, 91% reakcij je nastopilo v 48 urah po prejemu zadnjega odmerka, mediano trajanje reakcij pa je bilo 17 ur. Za zdravljenje v primeru CRS so bolniki prejeli tocilizumab (pri 39% reakcij), kortikosteroide (pri 5% reakcij) ali tocilizumab v kombinaciji s kortikosteroidi (pri 3,5% reakcij). Klinični znaki in simptomi CRS lahko med drugim vključujejo zvišano telesno temperaturo (76%), hipotenzijo (15%), mrzlico (12%), hipoksijo (7%), glavobol (4,7%), tahikardijo (5%) in zvišane koncentracije aminotransferaz (aspartat aminotransferaze [1,5%] in alanin aminotransferaze [0,9%]).

Nevrološka toksičnost

V študiji MonumenTAL-1 (N=339) so o reakcijah nevrološke toksičnosti poročali pri 29% bolnikov, ki so prejeli zdravilo TALVEY. Reakcije nevrološke toksičnosti so bile stopnje 1 (17%), stopnje 2 (11%), stopnje 3 (2,3%) ali stopnje 4 (0,3%). Reakcija nevrološke toksičnosti, o kateri so najpogosteje poročali, je bil glavobol (9%).

V študiji MonumenTAL-1 so podatke o ICANS zbirali samo v 2. fazi študije. Od 265 bolnikov v 2. fazi je do ICANS prišlo pri 9,8% bolnikov (n=26). Večina reakcij je bila stopnje 1 ali 2, do reakcije stopnje 3 ali 4 je prišlo pri 2,3% bolnikov. Klinične manifestacije ICANS, o katerih so najpogosteje poročali, so bile stanje zmedenosti (3,8%), dezorientiranost (1,9%), somnolenca (1,9%) in zmanjšana stopnja zavesti (1,9%). Do osemindesetih odstotkov (68%) reakcij je prišlo sočasno s CRS (med potekom ali v 7 dneh po izteku CRS). Pri treh odstotkih (3%) bolnikov je prišlo do več kot ene reakcije ICANS. V študiji MonumenTAL-1 so poročali tudi o enem primeru ICANS s smrtnim izidom. Pri večini bolnikov je ICANS nastopil v fazi postopnega povečevanja odmerka po prejemu odmerka 0,01 mg/kg, po prejemu odmerka 0,06 mg/kg ali po prejemu prvega vzdrževalnega odmerka (0,4 mg/kg oziroma 0,8 mg/kg) (3% za vsakega od njih). Mediani čas do nastopa ICANS je bil 28 ur od prejema zadnjega odmerka, 68% reakcij je nastopilo v 48 urah po prejemu zadnjega odmerka, 32% reakcij je nastopilo po 48 urah, mediano trajanje ICANS pa je bilo 9 ur.

Oralna toksičnost

V študiji MonumenTAL-1 (N=339) je do reakcij stopnje 1 ali 2 prišlo pri osemindesetih odstotkih (78%) bolnikov, do reakcije stopnje 3 je prišlo pri 2% bolnikov. Poročali so o reakcijah oralne toksičnosti, vključno z disgevizijo, suhimi usti, disfagijo in stomatitisom.

Resne okužbe

V študiji MonumenTAL-1 (N=339) je do okužbe stopnje 3 ali 4 prišlo pri 19% bolnikov; do okužbe s smrtnim izidom pa je prišlo pri 1,5% bolnikov, in sicer je šlo za pljučnico zaradi COVID-19, glivično sepsa, okužbo in septični šok. Okužba stopnje 3 ali 4, o kateri so najpogosteje poročali ($\geq 2\%$), je bila pljučnica. Febrilno nevtropenijo so opazili pri 1% bolnikov, pri 1,2% bolnikov pa je prišlo do resne febrilne nevtropenije. Za smernice za spremljanje in zdravljenje glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

O poizhodiščnih vrednostih IgG manj kot 500 mg/dl, kar pomeni hipogamaglobulinemijo, so poročali pri 64% bolnikov, ki so prejeli talketamab z režimom odmerjanja 0,4 mg/kg enkrat na teden, pri 66% bolnikov z režimom odmerjanja 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna in pri 71% bolnikov, ki so že prej prejeli zdravljenje s preusmerjanjem delovanja celic T (glejte poglavje 4.4).

Kožne reakcije

V študiji MonumenTAL-1 (N=339) je bila večina primerov izpuščaja stopnje 1 ali 2, do reakcije stopnje 3 je prišlo pri 3,5% bolnikov. Mediani čas do nastopa izpuščaja je bil 22 dni od prvega vzdrževalnega odmerka. Večina toksičnih reakcij brez izpuščaja je bila stopnje 1 ali 2, do srbenja stopnje 3 pa je prišlo pri 0,3% bolnikov. Do sprememb na nohtih je prišlo pri 56% bolnikov, te reakcije so bile stopnje 1 ali 2. Za smernice za zdravljenje glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Največji tolerirani odmerek talketamaba ni bil določen. V kliničnih študijah so aplicirali odmerke do 1,2 mg/kg enkrat na 2 tedna in 1,6 mg/kg enkrat na mesec.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in mu takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Talketamab je bispecifično protitelo vrste imunoglobulin G4 - prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA), usmerjeno proti GPRC5D in proti receptorjem CD3 na celicah T.

Talketamab spodbuja povečano citotoksično delovanje celic T, tako da privabi celice T, ki izražajo receptor CD3, k celicam, ki izražajo GPRC5D. To sproži aktivacijo celic T in posledično lizo celic, ki izražajo GPRC5D, zaradi posredovanja sproščene perforina in raznih grancimov, shranjenih v sekrecijskih veziklih citotoksičnih celic T. Ker se GPRC5D izraža na plazmatkah in ker so na celicah B in njihovih prekurzorjih ugotovili le minimalno oziroma povsem odsotno izražanje GPRC5D, je talketamab usmerjen predvsem proti celicam diseminiranega plazmocitoma.

Farmakodinamični učinki

V prvem mesecu zdravljenja s talketamabom so opazili aktivacijo in redistribucijo celic T ter indukcijo serumskih citokinov.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila TALVEY v monoterapiji so ocenjevali pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v odprti multicentrični študiji z eno samo skupino (študija MonumenTAL-1). V študijo so vključili bolnike, ki so predhodno prejeli najmanj tri vrste zdravljenja, kar vključuje zaviralec proteasoma, imunomodulatorno zdravilo in monoklonska protitelesa proti antigenu CD38. V študijo niso vključili bolnikov, ki so v zadnjih 3 mesecih prejeli zdravljenje s preusmerjanjem delovanja celic T, bolnikov, pri katerih je prišlo do CRS stopnje 3 ali več v povezavi z zdravljenjem s preusmerjanjem delovanja celic T, bolnikov, ki so imeli v zadnjih 6 mesecih alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic ali so imeli v zadnjih 3 mesecih avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, bolnikov, ki so v zadnjih 6 mesecih preživeli možgansko kap ali epileptični napad, bolnikov, ki so imeli v sklopu diseminiranega plazmocitoma ugotovljeno prizadetost osrednjega živčevja ali klinične znake prizadetosti možganskih ovojníc, bolnikov, ki so imeli plazmacelično levkemijo in bolnikov, ki so imeli aktivno ali v anamnezi dokumentirano katero od avtoimunskih bolezni, med katere niso šteli vitiliga, izzvenelega atopijskega dermatitisa, ki ga je imel bolnik v otroštvu, sindroma POEMS, primarne amiloidoze lahkih verig in Gravesove bolezni, ki je bila evtirotična glede na klinične simptome in laboratorijske izvide.

Bolniki so prejeli zdravilo TALVEY 0,4 mg/kg subkutano enkrat na teden po začetnih dveh stopnjevalnih odmerkih (0,01 in 0,06 mg/kg) v prvem tednu zdravljenja ali pa so prejeli zdravilo TALVEY 0,8 mg/kg subkutano enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna) po začetnih treh zviševanih odmerkih (0,01, 0,06 in 0,3 mg/kg) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki so bili zaradi spremljanja stanja hospitalizirani najmanj 48 ur po prejemu vsakega odmerka zdravila TALVEY v fazi postopnega povečevanja odmerka.

Pri 143 bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY 0,4 mg/kg enkrat na teden in predhodno še niso prejeli zdravljenja s preusmerjanjem delovanja celic T, je bila mediana starost 67 let (od 46 do 86 let), 55% jih je bilo moškega spola, 90% je bilo belcev in 8% jih je bilo črne rase ali afroameriškega porekla. Bolniki so mediano prejeli 5 predhodnih terapij (od 2 do 13) in 78% bolnikov je imelo predhodno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplantation). Štiriindevetdeset odstotkov (94%) bolnikov je bilo neodzivnih na zadnjo prejeto terapijo in 74% jih je bilo neodzivnih na zdravljenje z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in protitelesom proti antigenu CD38. Od 132 bolnikov, za katere so bili na voljo izhodiščni citogenetski podatki, so bili dejavniki povečanega citogenetskega tveganja (prisotnost t(4:14), t(14:16) in/ali del(17p)) prisotni pri 31% bolnikov. Triindvajset odstotkov (23%) bolnikov je imelo ekstramedularni plazmocitom.

Pri 145 bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna) in predhodno še niso prejeli zdravljenja s preusmerjanjem delovanja celic T, je bila mediana starost 67 let (od 38 do 84 let), 57% jih je bilo moškega spola, 86% je bilo belcev in 6% jih je bilo črne rase ali afroameriškega porekla. Bolniki so v povprečju prejeli 5 predhodnih terapij (od 2 do 17) in 79% bolnikov je imelo predhodno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic. Štiriindevetdeset odstotkov (94%) bolnikov je bilo neodzivnih na zadnjo prejeto terapijo in 69% jih je bilo neodzivnih na zdravljenje z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in protitelesom proti antigenu CD38. Od 128 bolnikov, za katere so bili na voljo izhodiščni citogenetski podatki, so bili dejavniki povečanega citogenetskega tveganja (prisotnost t(4:14), t(14:16) in/ali del(17p)) prisotni pri 29% bolnikov. Šestindvajset odstotkov (26%) bolnikov je imelo ekstramedularni plazmocitom.

Rezultati za oceno učinkovitosti temeljijo na celokupni stopnji odziva (ORR - overall response rate), ki ga je določila neodvisna ocenjevalna komisija (IRC - Independent Review Committee) po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - International Myeloma Working Group). Mediano trajanje spremljanja bolnikov, ki so prejeli zdravilo TALVEY 0,4 mg/kg enkrat na teden, je bilo 18,8 meseca; po ocenah pa je 51,5% odzivnih bolnikov ohranilo odziv najmanj 9 mesecev.

Preglednica 8: Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji MMY1001 (MonumenTAL-1) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY 0,4 mg/kg enkrat na teden

	0,4 mg/kg enkrat na teden^a (N=143)
Celokupna stopnja odziva (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95-odstotni IZ (%)	(66,1; 81,1)
strog popolni odziv (sCR - stringent complete response)	23,8%
popolni odziv (CR - complete response)	9,8%
zelo dober delni odziv (VGPR - very good partial response)	25,9%
delni odziv (PR - partial response)	14,7%
Trajanje odziva (DOR - duration of response)	
število bolnikov z odzivom	106
mediana trajanja odziva (95-odstotni IZ) (mesece)	9,5 (6,7; 13,3)
Čas do prvega odziva	
število bolnikov z odzivom	106
mediana (razpon) (mesece)	1,2 (0,2; 10,9)
Stopnja MRD negativnosti^a	
stopnja MRD negativnosti pri vseh zdravljenih bolnikih, n (%)	44 (30,8%)
95-odstotni IZ (%)	(23,3; 39,0)
stopnja MRD negativnosti ^b pri bolnikih, ki so dosegli popolni (CR) ali strog popolni odziv (sCR)	
število bolnikov, ki so dosegli popolni (CR) ali boljši odziv	N=48
stopnja MRD negativnosti, n (%)	26 (54,2%)
95-odstotni IZ (%)	(39,2; 68,6)

IZ = interval zaupanja; MRD = minimalna rezidualna bolezen (minimal residual disease)

^a Stopnja MRD negativnosti je opredeljena kot delež bolnikov, ki so dosegli negativen status (odsotnost) MRD (pri vrednosti 10^{-5}) pri katerikoli meritvi po prejemu začetnega odmerka in pred napredovanjem bolezní ali nadaljnjim zdravljenjem, usmerjenim proti plazmocitomu.

^b Upoštewane so samo meritve MRD (s prazno vrednostjo testiranja 10^{-5}) v prvih 3 mesecih po doseženem popolnem/strogem popolnem odzivu (CR/sCR) do smrti/napredovanja bolezní/nadaljnega zdravljenja (izključno).

Mediano trajanje spremljanja bolnikov, ki so prejeli zdravilo TALVEY 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna, je bilo 12,7 meseca; po ocenah pa je 76,3% odzivnih bolnikov ohranilo odziv najmanj 9 mesecev.

Preglednica 9: Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji MMY1001 (MonumenTAL-1) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TALVEY 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna

	0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna^a (N=145)
Celokupna stopnja odziva (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95-odstotni IZ (%)	(63,7; 78,9)
strog popolni odziv (sCR - stringent complete response)	29,7%
popolni odziv (CR - complete response)	9,0%
zelo dober delni odziv (VGPR - very good partial response)	22,1%
delni odziv (PR - partial response)	11,0%
Trajanje odziva (DOR - duration of response)	
število bolnikov z odzivom	104
mediana trajanja odziva (95-odstotni IZ) (mesece)	NMO (13,0; NMO)
Čas do prvega odziva	
število bolnikov z odzivom	104
mediana (razpon) (mesece)	1,3 (0,2; 9,2)
Stopnja MRD negativnosti^a	
stopnja MRD negativnosti pri vseh zdravljenih bolnikih, n (%)	43 (29,7%)
95-odstotni IZ (%)	(22,4; 37,8)
stopnja MRD negativnosti ^b pri bolnikih, ki so dosegli popolni (CR) ali strog popolni odziv (sCR)	
število bolnikov, ki so dosegli popolni (CR) ali boljši odziv	N=56
stopnja MRD negativnosti, n (%)	24 (42,9%)
95-odstotni IZ (%)	(29,7; 56,8)

IZ = interval zaupanja; MRD = minimalna rezidualna bolezen; NMO = ni mogoče oceniti

^a Stopnja MRD negativnosti je opredeljena kot delež bolnikov, ki so dosegli negativen status (odsotnost) MRD (pri vrednosti 10^{-5}) pri katerikoli meritvi po prejemu začetnega odmerka in pred napredovanjem bolezní ali nadaljnjim zdravljenjem, usmerjenim proti plazmocitomu.

^b Upoštewane so samo meritve MRD (s prazno vrednostjo testiranja 10^{-5}) v prvih 3 mesecih po doseženem popolnem/strogem popolnem odzivu (CR/sCR) do smrti/napredovanja bolezní/nadaljnega zdravljenja (izključno).

Rezultati ORR so bili skladni po vseh vnaprej opredeljenih podskupinah, vključno s podskupinami glede na število predhodnih linij zdravljenja, neodzivnost na predhodno zdravljenje in citogenetsko tveganje ob izhodišču.

Imunogenost

V študiji MonumenTAL-1 so pri 328 bolnikih, ki so jih zdravili s subkutanim talketamabom v monoterapiji z odmerki 0,4 mg/kg enkrat na teden ali 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna), s predhodnim zdravljenjem s preusmerjanjem delovanja celic T ali brez, ocenjevali prisotnost protiteles proti talketamabu. Po odmerjanju 0,4 mg/kg enkrat na teden ali 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna) so se pri 106 od 328 bolnikov (32,3%) razvila protitelesa proti talketamabu.

Zaradi omejenega števila preiskovancev, pozitivnih na prisotnost protiteles proti talketamabu (ADA - anti-drug antibody) in pomanjkanja informacij o nevtralizirajočih ADA dokončnega sklepa o vplivu nevtralizirajočih ADA na klinične parametre ni mogoče sprejeti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TALVEY za vse podskupine pediatrične populacije z diseminiranim plazmocitomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odmerek 0,4 mg/kg enkrat na teden

Talketamab po subkutanem dajanju izkazuje farmakokinetiko, ki je približno sorazmerna velikosti odmerka v razponu odmerkov od 0,005 do 0,8 mg/kg enkrat na teden (kar je 0,0125 do 2-kratnik priporočenega odmerjanja 0,4 mg/kg enkrat na teden). Povprečno razmerje kopičenja med 1. in 7. odmerkom talketamaba 0,4 mg/kg enkrat na teden je bilo 3,9-kratna vrednost za C_{max} in 4,5-kratna vrednost za AUC_{tau} .

Farmakokinetični parametri talketamaba po prejemu 1. in 7. priporočenega odmerka 0,4 mg/kg enkrat na teden so navedeni v preglednici 10.

Preglednica 10: Farmakokinetični parametri talketamaba po prejemu prvega in sedmega priporočenega odmerka enkrat na teden (0,4 mg/kg) pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v študiji MonumenTAL-1

Farmakokinetični parametri	1. odmerek 0,4 mg/kg	7. odmerek 0,4 mg/kg
T_{max} (dnevi)	2,93 (0,98 - 7,75) (n=21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n=13)
C_{max} (ng/ml)	1568 ± 1185 (n=21)	3799 ± 2411 (n=13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2548 ± 1308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = čas do dosežene najvišje koncentracije C_{max} ; C_{max} = najvišja izmerjena koncentracija talketamaba v serumu; C_{trough} = izmerjena koncentracija talketamaba v serumu pred prejemom naslednjega odmerka; AUC_{tau} = površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije pri enotedenskem odmernem intervalu. Podatki so podani kot povprečna vrednost ± standardni odklon, razen za T_{max} , ki je podan kot mediana vrednost (najnižja vrednost, najvišja vrednost).

Odmerek 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna

Talketamab po subkutanem dajanju izkazuje farmakokinetiko, ki je približno sorazmerna velikosti odmerka v razponu odmerkov od 0,8 mg/kg do 1,2 mg/kg enkrat na 2 tedna (kar je 1,0 do 1,5-kratnik priporočenega odmerjanja 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna). Povprečno razmerje kopičenja med 1. in 5. odmerkom talketamaba 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna je bilo 2,3-kratna vrednost za C_{max} in 2,2-kratna vrednost za AUC_{tau} .

Farmakokinetični parametri talketamaba po prejemu 1. in 5. priporočenega vzdrževalnega odmerka 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna so navedeni v preglednici 11.

Preglednica 11: Farmakokinetični parametri talketamaba po prejemu prvega in petega priporočenega odmerka enkrat na 2 tedna (0,8 mg/kg) pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v študiji MonumenTAL-1

Farmakokinetični parametri	1. odmerek 0,8 mg/kg	5. odmerek 0,8 mg/kg
T_{max} (dnevi)	2,83 (1,68 - 13,98) (n=33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n=19)
C_{max} (ng/ml)	2507 ± 1568 (n=33)	4161 ± 2021 (n=19)

C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = čas do dosežene najvišje koncentracije C_{max} ; C_{max} = najvišja izmerjena koncentracija talketamaba v serumu; C_{trough} = izmerjena koncentracija talketamaba v serumu pred prejemom naslednjega odmerka; AUC_{tau} = površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije pri dvotedenskem odmernem intervalu. Podatki so podani kot povprečna vrednost ± standardni odklon, razen za T_{max} , ki je podan kot mediana vrednost (najnižja vrednost, najvišja vrednost).

Absorpcija

Na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela je bila značilna vrednost biološke uporabnosti talketamaba po subkutanem odmerjanju talketamaba 62% vrednosti pri intravenskem odmerjanju.

Pri režimu odmerjanja 0,4 mg/kg enkrat na teden je bila mediana vrednost (razpon) T_{max} talketamaba po 1. odmerku 3 dni (od 1 do 8 dni), po 7. odmerku pa 2 dneva (od 1 do 6 dni).

Pri režimu odmerjanja 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna (vsaka 2 tedna) je bila mediana vrednost (razpon) T_{max} talketamaba po 1. odmerku 3 dni (od 2 do 14 dni), po 5. odmerku pa 3 dni (od 1 do 8 dni).

Porazdelitev

Na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela je bila značilna vrednost volumna porazdelitve 4,3 l (s koeficientom variacije [CV] 22%) za centralni razdelek in 5,8 l (CV 83%) za periferni razdelek.

Izločanje

Talketamab izkazuje tako linearno časovno odvisno izločanje kot časovno neodvisno izločanje iz telesa. Na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela in naknadno izmerjenih parametrov pri preiskovancih, ki so prejeli subkutane odmerke (N=392), je bila mediana celotnega očistka 1,64 l/dan pri začetnem odmerjanju in 0,80 l/dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Časovno odvisni očistek je predstavljal 48,8% celotnega očistka pri začetnem odmerjanju, nato pa je eksponentno upadal do < 5% okrog 16. tedna. V časovnem poteku koncentracija doseže 90% vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja v 16. tednu pri obeh režimih odmerjanja 0,4 mg/kg enkrat na teden in 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna. Mediani razpolovni čas terminalne faze je bil 7,56 dneva pri začetnem odmerjanju in 12,2 dneva v stanju dinamičnega ravnovesja.

Posebne skupine bolnikov

Od podatkov, zajetih v farmakokinetično analizo, jih je 86% pripadalo belcem (n=424), 9% pripadnikom črne rase (n=43), 2,2% pripadnikom azijske rase (n=11) in 2,8% drugim (n=14). Na osnovi populacijske farmakokinetične analize rasa oziroma etnična pripadnost, spol in telesna masa (od 40 do 143 kg) nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko talketamaba.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike zdravila TALVEY pri pediatričnih bolnikih, starih 17 let ali manj, niso raziskovali.

Starostniki

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost (od 33 do 86 let) ne vpliva na farmakokinetiko talketamaba. Za bolnike, ki so stari 85 let ali več, je bilo na voljo le malo podatkov (glejte preglednico 12).

Preglednica 12: Delež starejših preiskovancev v študijah farmakokinetike (PK) talketamaba

	starost 65-74 (število starostnikov/število vseh preiskovancev)	starost 75-84 (število starostnikov/število vseh preiskovancev)	starost 85+ (število starostnikov/število vseh preiskovancev)
študije farmakokinetike	181/492	73/492	1/492

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili formalnih študij talketamaba.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da blaga okvara ledvic ($60 \text{ ml/min} \leq$ absolutna ocenjena hitrost glomerulne filtracije (GFR - glomerular filtration rate) $< 90 \text{ ml/min}$) in zmerna okvara ledvic ($30 \text{ ml/min} \leq$ absolutna GFR $< 60 \text{ ml/min}$) nimata pomembnega vpliva na farmakokinetiko talketamaba. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih podatkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso opravili formalnih študij talketamaba.

Glede na razvrstitev po kriterijih NCI rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da blaga okvara jeter (vrednost celokupnega bilirubina > 1 do 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in hkrati kakršnakoli vrednost aspartat aminotransferaze (AST) ali vrednost celokupnega bilirubina \leq ZMN in hkrati vrednost AST $>$ ZMN) nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko talketamaba. Pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter je na voljo malo podatkov ($n=2$), pri preiskovancih s hudo okvaro jeter pa ni na voljo nobenih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah splošne toksičnosti pri opicah cynomolgus so vzorčno spojino živali dobro prenašale, vendar imajo rezultati teh študij na zdravih opicah le manjši pomen za bolnike z diseminiranim plazmocitomom.

Kancerogenost in mutagenost

Na živalih niso izvedli nobene študije za oceno kancerogenega in genotoksičnega potenciala talketamaba.

Reproduktivna toksičnost in plodnost

Na živalih niso izvedli nobene študije za oceno vpliva talketamaba na razmnoževanje in razvoj ploda. Prav tako niso izvedli nobene študije za oceno vpliva talketamaba na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijeva sol EDTA dihidrat
koncentrirana očetna kislina
polisorbat 20
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Pripravljena injekcijska brizga

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljenega zdravila je dokazana za do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in nato še največ 24 ur pri temperaturi od 15 °C do 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja zdravila med uporabo in za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Načeloma čas shranjevanja med uporabo ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava zdravila potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Če je bilo zdravilo več kot 24 ur v hladilniku ali več kot 24 ur na sobni temperaturi, ga je treba zavreči.

Pripravljeno injekcijsko brizgo je treba shranjevati zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

TALVEY 2 mg/ml raztopina za injiciranje

1,5 ml raztopine za injiciranje v viali iz stekla tipa 1 z zamaškom iz elastomera in aluminijastim tesnilom s svetlo zeleno snemljivo zaporko, ki vsebuje 30 mg talketamaba.

Velikost pakiranja: 1 viala.

TALVEY 40 mg/ml raztopina za injiciranje

1 ml raztopine za injiciranje v viali iz stekla tipa 1 z zamaškom iz elastomera in aluminijastim tesnilom z vijolično snemljivo zaporko, ki vsebuje 40 mg talketamaba.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viale z zdravilom TALVEY so na voljo kot že pripravljena raztopina za injiciranje, ki je pred uporabo ni treba redčiti.

Za pripravo ustreznega vzdrževalnega odmerka se ne sme kombinirati vsebine vial z zdravilom TALVEY različnih jakosti.

Pri pripravi in apliciranju zdravila TALVEY je treba uporabljati aseptične tehnike.

Priprava zdravila TALVEY

- Za pripravo zdravila TALVEY glejte naslednje referenčne preglednice.

- S pomočjo preglednice 13 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,01 mg/kg z uporabo vial z zdravilom TALVEY 2 mg/ml.

Preglednica 13: Odmerek 0,01 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom TALVEY 2 mg/ml

odmerek 0,01 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 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	

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- S pomočjo preglednice 14 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,06 mg/kg z uporabo vial z zdravilom TALVEY 2 mg/ml.

Preglednica 14: Odmerek 0,06 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom TALVEY 2 mg/ml

odmerek 0,06 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 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	

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- S pomočjo preglednice 15 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,4 mg/kg z uporabo vial z zdravilom TALVEY 40 mg/ml.

Preglednica 15: Odmerek 0,4 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom TALVEY 40 mg/ml

odmerek 0,4 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 1,0 ml)
	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	

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

S pomočjo preglednice 16 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,8 mg/kg z uporabo vial z zdravilom TALVEY 40 mg/ml.

Preglednica 16: Odmerek 0,8 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom TALVEY 40 mg/ml

odmerek 0,8 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 1,0 ml)
	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	

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- Preglejte, ali je TALVEY raztopina za injiciranje brezbarvna do svetlo rumene barve. Raztopine ne smete uporabiti, če je neustrezne barve, motna ali vsebuje tujke.
- Vialo z zdravilom TALVEY ustrezne jakosti vzemite iz hladilnika (2 °C – 8 °C) in jo pustite zunaj najmanj 15 minut, da doseže sobno temperaturo (15 °C – 30 °C). Zdravila TALVEY ne ogrevajte na noben drug način.
- Ko doseže sobno temperaturo, vsebino premešajte tako, da vialo približno 10 sekund nežno vrtite. Viala ne stresajte.
- Aspirirajte ustrezen injekcijski volumen zdravila TALVEY iz ene ali več vial v injekcijsko brizgo primerne velikosti s pomočjo igle za prenos.
 - Posamezen injekcijski volumen naj ne presega 2,0 ml. Če potrebujete odmerek, ki je večji kot 2,0 ml, razdelite celotno količino na več injekcijskih brizg.
- Zdravilo TALVEY je kompatibilno z injekcijskimi iglami iz nerjavečega jekla ter s polipropilenskimi in polikarbonatnimi injekcijskimi brizgami.
- Iglo za prenos zamenjajte z iglo za injiciranje primerne velikosti.

- Če je pripravljena injekcijska brizga shranjena v hladilniku, jo pred injiciranjem pustite zunaj, da raztopina doseže sobno temperaturo.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. avgust 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo TALVEY na trgu, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali oziroma imeli na razpolago talketamab, prejeli Kartico za bolnika z obvestili in pojasnili glede tveganja za

razvoj CRS in nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS. Kartica za bolnika vsebuje tudi opozorilo zdravstvenim delavcem, ki zdravijo bolnika, da ta prejema talketamab.

Kartica za bolnika bo vsebovala naslednja ključna sporočila:

- opis ključnih znakov in simptomov CRS in nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS
- navodilo, kdaj poiskati nujno medicinsko pomoč ali pomoč v enoti urgentne medicine, če se pojavijo znaki in simptomi CRS ali nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS
- opozorilo, naj bolnik ostane v bližini zdravstvene ustanove še 48 ur po prejemu vsakega odmerka po razporedu postopnega povečevanja odmerka
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Pred prihodom talketamaba na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer je talketamab na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali ali aplicirali talketamab, prejmejo izobraževalno gradivo:

- za zagotavljanje ozaveščenosti glede tveganja za razvoj nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS in priporočil za zmanjševanje tveganj, vključno z informacijami o pogostnosti, resnosti in času do pojava, opaženega pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s talketamabom
- v pomoč pri prepoznavanju nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS
- v pomoč pri obvladovanju nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS
- v pomoč pri spremljanju nevrološke toksičnosti, vključno z ICANS
- za zagotavljanje ustreznega in primerne poročanja neželenih učinkov

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti talketamaba, indiciranega v obliki monoterapije za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, po najmanj treh vrstah zdravljenja, vključno z imunomodulatornim zdravilom, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, in z dokazanim napredovanjem bolezni v času prejemanja zadnjega zdravljenja ali po njem, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije 64407564MMY3002, randomizirane študije faze 3, v kateri so primerjali zdravljenje s subkutanim talketamabom v kombinaciji s subkutanim daratumumabom in pomalidomidom (Tal-DP) ali zdravljenje s subkutanim talketamabom v kombinaciji s subkutanim daratumumabom (Tal-D) z zdravljenjem s subkutanim daratumumabom, pomalidomidom in deksametazonom (DPd) pri osebah s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom.	april 2027
Za nadaljno opredelitev dolgotrajne varnosti pri osebah z diseminiranim plazmocitomom, že zdravljenih z najmanj tremi vrstami zdravljenja, vključno z imunomodularnim zdravilom, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, in z dokazanim napredovanjem bolezni v času prejemanja zadnjega zdravljenja ali po njem, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti posodobljeno varnostno poročilo študije 64407564MMY1001, prve študije talketamaba pri ljudeh, odprte študije faze 1/2 s stopnjevanjem odmerka	april 2025

Opis	Do datuma
talketamaba, humaniziranega GPRC5D x CD3 bispecifičnega protitelesa, pri osebah s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom.	

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (2 mg/ml)

1. IME ZDRAVILA

TALVEY 2 mg/ml raztopina za injiciranje
talketamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 1,5-mililitrska viala vsebuje 3 mg talketamaba (2 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijeva sol EDTA dihidrat, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
3 mg/1,5 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1748/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA (2 mg/ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

TALVEY 2 mg/ml injekcija
talketamab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 mg/1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (40 mg/ml)

1. IME ZDRAVILA

TALVEY 40 mg/ml raztopina za injiciranje
talketamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 1-mililitrska viala vsebuje 40 mg talketamaba (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijeva sol EDTA dihidrat, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/1 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1748/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA (40 mg/ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Talvey 2 mg/ml raztopina za injiciranje Talvey 40 mg/ml raztopina za injiciranje talketamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Talvey in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Talvey
3. Kako dajemo zdravilo Talvey
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Talvey
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Talvey in za kaj ga uporabljamo

Talvey je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino z imenom talketamab. Talketamab je protitelo, vrsta beljakovine, ki prepozna in se veže na določene tarče v telesu. Razvito je bilo za vezavo na beljakovino GPRC5D (angl. G protein-coupled receptor family C group 5 member D), ki je prisotna na rakavih celicah diseminiranega plazmocitoma in na CD3, beljakovino na celicah T (vrsta belih krvnih celic). Celice T so del naravne obrambe telesa in pomagajo ščititi telo pred okužbo. Uničijo lahko tudi rakave celice. Ko se to zdravilo veže na navedene celice, se rakave celice in celice T združijo. To spodbudi celice T, da uničijo rakave celice diseminiranega plazmocitoma.

Zdravilo Talvey uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, rakom kostnega mozga.

Uporablja se, kadar so bolniki že prejeli najmanj tri druge vrste zdravljenja, ki niso bila uspešna ali so prenehala delovati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Talvey

Zdravila Talvey ne smete prejeti

- če ste alergični na talketamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če navedeno velja za vas, ne uporabljajte zdravila Talvey. Če niste povsem prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo Talvey.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Talvey, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Resni neželeni učinki

Obstajajo resni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, ko začnete jemati zdravilo Talvey. Če se pojavijo, morate o tem takoj obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro, saj boste morda morali poiskati takojšnjo medicinsko pomoč.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katero od naslednjih težav:

- znake stanja, ki ga imenujemo 'sindrom sproščanja citokinov' (CRS - cytokine release syndrome). CRS je resna imunska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, nizek krvni tlak, mrzlica, oteženo dihanje, utrujenost, glavobol, hiter srčni utrip in zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi;
- vpliv na živčni sistem. Simptomi so lahko občutek zmedenosti, občutek dezorientiranosti, občutek zaspanosti, občutek zmanjšane stopnje pozornosti, upočasnjeno ali oteženo razmišljanje, spremenjeno razmišljanje ali zmanjšana zavest, zmedenost, težave z govorom in razumevanjem govora. Nekateri od teh simptomov lahko pomenijo, da gre za resno imunsko reakcijo, ki jo imenujemo 'sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami' (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome);
- težave povezane z usti, kot so izguba okusa, suha usta, oteženo požiranje in vnetje ustne sluznice;
- težave s kožo, kot so izpuščaji, pordelost in spremembe na nohtih;
- občutek toplote, zvišana telesna temperatura, mrzlica ali drgetanje, boleče grlo oz. žrelo ali razjede v ustih, ki so lahko znaki okužbe.

Zdravilo Talvey in cepiva

Preden boste prejeli zdravilo Talvey, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma se nameravate cepiti. Vaš imunski sistem (naravna obramba telesa) se morda ne bo tako dobro odzval na cepljenje, če prejmete to zdravilo.

Živih cepiv, posebne vrste cepiv, ne smete prejeti od najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z zdravilom Talvey do najmanj 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka.

Preiskave in pregledi

Preden boste prejeli zdravilo Talvey, vam bo zdravnik pregledal kri, da bi preveril ravni različnih krvnih celic in glede znakov okužbe. Okužbe je treba zdraviti, preden prejmete to zdravilo.

Po prejemu zdravila Talvey bo zdravnik pri vas spremljal morebitno pojavljanje neželenih učinkov. Prav tako bo redno pregledal vašo krvno sliko, saj lahko pride med uporabo tega zdravila do zmanjšanja števila krvnih celic in drugih krvnih sestavin.

Otroci in mladostniki

Zdravila Talvey se ne sme dajati otrokom oziroma mladim, ki so stari manj kot 18 let, ker uporaba zdravila v tej starostni skupini ni preučena in ni znano, kako bo to zdravilo vplivalo nanje.

Druga zdravila in zdravilo Talvey

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki jih dobite brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Nosečnost in kontracepcija

Pri zdravilu Talvey obstaja možnost za prenos z matere na razvijajoči se plod. Učinki zdravila Talvey na razvijajoči se plod niso znani in tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

Če zanosite v času zdravljenja s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 3 mesece po zaključku zdravljenja z zdravilom Talvey. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja preveril, ali ste noseči.

Če vaša partnerka zanosi v času, ko vi prejimate to zdravilo, takoj obvestite zdravnika.

Če ste med nosečnostjo prejeli to zdravilo, novorojenček ne sme prejeti nobenega živega cepiva, dokler ni star vsaj štiri tedne.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Talvey prehaja v materino mleko. Lahko obstaja tveganje za dojene novorojenčke/dojenčke. Preden prejmete to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj z zdravnikom boste pretehtali, ali so koristi dojenja večje od tveganja za vašega otroka. Če se boste skupaj z zdravnikom odločili, da boste prenehali uporabljati to zdravilo, ne smete dojeti še 3 mesece po zaključku zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih ljudeh lahko v času uporabe zdravila Talvey prihaja do utrujenosti, omotičnosti ali zmedenosti. Ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev od prejema prvega odmerka zdravila in dokler ne mine najmanj 48 ur po prejemu prvega vzdrževalnega odmerka zdravila Talvey oziroma kot vam naroči zdravnik.

Zdravilo Talvey vsebuje natrij

Zdravilo Talvey vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako dajemo zdravilo Talvey

Koliko zdravila je treba dati

Zdravilo Talvey boste prejeli pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. Zdravnik bo določil, koliko zdravila Talvey boste prejeli. Odmerek zdravila Talvey bo odvisen od vaše telesne mase.

Zdravilo Talvey je treba dajati bodisi enkrat na teden ali enkrat na 2 tedna, odvisno od odmerka, in sicer:

0,4 mg/kg enkrat na teden:

- Kot prvi odmerek boste prejeli 0,01 mg na kilogram telesne mase.
- 2-4 dni po tem boste kot drugi odmerek prejeli 0,06 mg na kilogram telesne mase.
- 2-4 dni po prejemu drugega odmerka boste kot tretji odmerek prejeli 'vzdrževalni odmerek', kar je 0,4 mg na kilogram telesne mase.
- Po prejemu tretjega odmerka boste prejeli 'vzdrževalni odmerek' enkrat na teden.
- Z zdravljenjem boste nadaljevali, dokler vam bo zdravilo Talvey koristilo.

Zdravnik vas bo po prejemu vsakega od prvih treh odmerkov spremljal glede neželenih učinkov. Vsakokrat vas bo spremljal 2 dni po prejemu odmerka. Po prejemu vsakega od prvih treh odmerkov morate ostati v bližini zdravstvene ustanove za primer, da bi prišlo do neželenih učinkov.

Če se po katerem koli od prvih dveh odmerkov pojavijo neželeni učinki, se bo zdravnik morda odločil, da z naslednjim odmerkom počaka do 7 dni.

0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna:

- Kot prvi odmerek boste prejeli 0,01 mg na kilogram telesne mase.
- 2-4 dni po tem boste kot drugi odmerek prejeli 0,06 mg na kilogram telesne mase.
- 2-4 dni po tem boste kot tretji odmerek prejeli 0,4 mg na kilogram telesne mase.

- 2-4 dni po prejemu tretjega odmerka boste kot četrti odmerek prejeli 'vzdrževalni odmerek', kar je 0,8 mg na kilogram telesne mase.
- Po prejemu četrtega odmerka boste prejeli 'vzdrževalni odmerek' enkrat na 2 tedna.
- Z zdravljenjem boste nadaljevali, dokler vam bo zdravilo Talvey koristilo.

Zdravnik vas bo po prejemu vsakega od prvih štirih odmerkov spremljal glede neželenih učinkov. Vsakokrat vas bo spremljal 2 dni po prejemu odmerka. Po prejemu vsakega od prvih štirih odmerkov morate ostati v bližini zdravstvene ustanove za primer, da bi prišlo do neželenih učinkov.

Če se po katerem koli od prvih treh odmerkov pojavijo neželeni učinki, se bo zdravnik morda odločil, da z naslednjim odmerkom počaka do 7 dni.

Odločitev o tem, ali boste prejeli odmerek 0,4 mg/kg enkrat na teden ali odmerek 0,8 mg/kg enkrat na 2 tedna, boste sprejeli po posvetu z zdravnikom.

Kako boste prejeli zdravilo

Zdravilo Talvey vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra kot injekcijo v podkožje (podkožna ali subkutana injekcija). Injekcijo se daje v predel trebuha (abdomen) ali stegna.

Druga zdravila, ki jih boste prejeli v času zdravljenja z zdravilom Talvey

Pred prejemanjem vsakega od prvih treh odmerkov zdravila Talvey (če prejimate odmerek 0,4 mg/kg telesne mase) ali vsakega od prvih štirih odmerkov (če prejimate odmerek 0,8 mg/kg telesne mase), boste prejeli zdravila za zmanjševanje možnosti za neželene učinke. To lahko vključuje:

- zdravila za zmanjšanje alergijske reakcije (antihistaminiki)
- zdravila za zmanjšanje vnetja (kortikosteroidi)
- zdravila za zniževanje zvišane telesne temperature (kot je paracetamol)

Navedena zdravila vam lahko dajo tudi pri dajanju nadaljnjih odmerkov zdravila Talvey na osnovi simptomov, ki bi se pojavili.

Glede na simptome, ki jih imate, in zdravstvene težave, ki ste jih imeli v preteklosti, vam lahko dajo tudi druga zdravila.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Talvey, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (prevelik odmerek), vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

Če pozabite priti k zdravniku, ko ste naročeni na prejem zdravila Talvey

Da bo zdravljenje delovalo, je zelo pomembno, da pridete k zdravniku vsakokrat, ko ste naročeni. Če izpustite obisk pri zdravniku, se čimprej dogovorite za nov datum.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če pride do katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, ki so lahko hudi in lahko vodijo v smrt.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS), resna imunska reakcija, ki lahko vpliva na živčni sistem in lahko vključuje naslednje simptome:
 - občutek zmedenosti
 - zmanjšano stopnjo budnosti ali pozornosti

- občutek dezorientiranosti
- zaspanost
- pomanjkanje energije
- upočasnjeno ali oteženo razmišljanje
- sindrom sproščanja citokinov (CRS) resna imunska reakcija. CRS lahko povzroči simptome, kot so:
 - zvišana telesna temperatura
 - nizek krvni tlak
 - mrzlica
 - nizka raven kisika v krvi
 - glavobol
 - hiter srčni utrip
 - zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- zmanjšano število nevtrofilcev (nevtropenija), vrste belih krvnih celic, ki pomagajo v boju proti okužbam
- zmanjšano število trombocitov v krvi (trombocitopenija), krvnih ploščic, ki so pomembne za strjevanje krvi

Če opazite katerega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od teh neželenih učinkov.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe na nohtih
- bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletna bolečina)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)
- utrujenost
- mrzlica
- hujšanje
- nenormalno suha koža ali sluznice, npr. v ustih in očeh (kseroza)
- zmanjšano število limfocitov (limfopenija), vrste belih krvnih celic
- težave pri izvajanju in nadzorovanju gibov (motorična disfunkcija)
- občutek omotičnosti
- okvara živca, ki lahko povzroča mravljinčenje, odrevenelost, bolečine ali neobčutljivost za bolečino (senzorična nevropatija)
- poškodba ali bolezen, ki prizadene možgansko funkcijo (encefalopatija)
- driska
- občutek slabosti
- zaprtje
- bolečine v trebuhu
- bruhanje
- okužba nosu, sinusov ali grla oziroma žrela (okužba zgornjih dihal)
- srbenje (pruritus)
- zmanjšan apetit
- bolečine
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenija)
- znižane vrednosti kalija v krvi (hipokaliemija)
- znižane vrednosti fosfata v krvi (hipofosfatemija)
- znižane vrednosti magnezija v krvi (hipomagneziemija)
- znižana raven imunoglobulinov, vrste protiteles v krvi (hipogamaglobulinemija), kar poveča možnost okužbe
- otekanje zaradi zastajanja tekočine v telesu (edem)

- vnetje ali bolečine na mestu injiciranja
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- okužba COVID-19
- preiskave krvi lahko pokažejo, da je za strjevanje krvi potrebno več časa (znižana vrednost fibrinogena, zvišano mednarodno normalizirano razmerje – INR in podaljšan delni tromboplastinski čas – PTČ)
- bakterijska okužba
- bolečine v ustih
- glivična okužba
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- glavobol
- zasoplost (dispneja)
- kašelj
- težave, povezane z usti in požiranjem, kot so spremembe okušanja (disgevizija), suha usta, oteženo požiranje (disfagija) in vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- težave s kožo, vključno s kožnim izpuščajem

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izpadanje las
- krvavitev, ki je lahko huda
- okužba pljuč (pljučnica)
- virusna okužba
- zastrupitev krvi (sepsa)
- majhno število vrste belih krvnih celic (nevtropenija), skupaj z zvišano telesno temperaturo

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Talvey

Zdravilo Talvey bodo shranjevali v bolnišnici ali v ambulanti. Naslednje informacije so zato namenjene predvsem zdravstvenemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake “EXP”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Preden zdravilo uporabite, preglejte raztopino in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni neustrezne barve. Raztopina mora biti brezbarvna do svetlo rumene barve. Zdravila ne smete uporabiti, če je motno, neustrezne barve ali vsebuje vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec bo ustrezno zavrnil zdravila, ki niso več v uporabi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Talvey

- Učinkovina je talketamab. Zdravilo Talvey je na voljo v dveh različnih jakostih:
 - 2 mg/ml – ena 1,5-mililitrska viala vsebuje 3 mg talketamaba
 - 40 mg/ml – ena 1-mililitrska viala vsebuje 40 mg talketamaba
- Druge sestavine zdravila so dinatrijeva sol EDTA dihidrat, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo Talvey vsebuje natrij”).

Izgled zdravila Talvey in vsebina pakiranja

Zdravilo Talvey je raztopina za injiciranje (injekcija) in je brezbarvna do svetlo rumena tekočina. Zdravilo Talvey je na voljo v kartonski škatli, ki vsebuje 1 stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano 'pogojno dovoljenje za promet'. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Viale z zdravilom Talvey so na voljo kot že pripravljena raztopina za injiciranje, ki je pred uporabo ni treba redčiti.

Za pripravo ustreznega vzdrževalnega odmerka se ne sme kombinirati vsebine vial z zdravilom Talvey različnih jakosti.

Pri pripravi in apliciranju zdravila Talvey je treba uporabljati aseptične tehnike.

Priprava zdravila Talvey

- Za pripravo zdravila Talvey glejte naslednje referenčne preglednice.
 - S pomočjo preglednice 1 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,01 mg/kg z uporabo vial z zdravilom Talvey 2 mg/ml.

Preglednica 1: Odmerek 0,01 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom Talvey 2 mg/ml

	telesna masa (kg)	celotni odmerek ^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 1,5 ml)
odmerek 0,01 mg/kg	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

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- S pomočjo preglednice 2 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,06 mg/kg z uporabo vial z zdravilom Talvey 2 mg/ml.

Preglednica 2: Odmerek 0,06 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom Talvey 2 mg/ml

odmerek 0,06 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek ^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 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	

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- S pomočjo preglednice 3 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,4 mg/kg z uporabo vial z zdravilom Talvey 40 mg/ml.

Preglednica 3: Odmerek 0,4 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom Talvey 40 mg/ml

odmerek 0,4 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek ^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 1,0 ml)
	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	

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- S pomočjo preglednice 4 določite celotni odmerek, injekcijski volumen in število vial, ki jih potrebujete glede na bolnikovo dejansko telesno maso za pripravo odmerka 0,8 mg/kg z uporabo vial z zdravilom Talvey 40 mg/ml.

Preglednica 4: Odmerek 0,8 mg/kg: injekcijski volumni pri uporabi vial z zdravilom Talvey 40 mg/ml

odmerek 0,8 mg/kg	telesna masa (kg)	celotni odmerek ^a (mg)	injekcijski volumen (ml)	število vial (1 viala = 1,0 ml)
		35 do 39	29,6	0,74
	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

^a celotni odmerek (mg) je izračunan na osnovi zaokrožene vrednosti injekcijskega volumna (ml)

- Preglejte, ali je Talvey raztopina za injiciranje brezbarvna do svetlo rumene barve. Raztopine ne smete uporabiti, če je neustrezne barve, motna ali vsebuje tujke.
- Vialo z zdravilom Talvey ustrezne jakosti vzemite iz hladilnika (2 °C – 8 °C) in jo pustite zunaj najmanj 15 minut, da doseže sobno temperaturo (15 °C – 30 °C). Zdravila Talvey ne ogrevajte na noben drug način.
- Ko doseže sobno temperaturo, vsebino premešajte tako, da vialo približno 10 sekund nežno vrtite. Viala ne stresajte.
- Aspirirajte ustrezen injekcijski volumen zdravila Talvey iz ene ali več vial v injekcijsko brizgo primerne velikosti s pomočjo igle za prenos.
 - Posamezen injekcijski volumen naj ne presega 2,0 ml. Če potrebujete odmerek, ki je večji kot 2,0 ml, razdelite celotno količino na več injekcijskih brizg.
- Zdravilo Talvey je kompatibilno z injekcijskimi iglami iz nerjavečega jekla ter s polipropilenskimi in polikarbonatnimi injekcijskimi brizgami.
- Iglo za prenos zamenjajte z iglo za injiciranje primerne velikosti.

Apliciranje zdravila Talvey

- Zdravilo Talvey je treba odmerjati s subkutano injekcijo.
- Zdravilo Talvey mora odmerjati zdravstveni strokovnjak z ustrezno medicinsko opremo in medicinskim osebjem za obvladovanje hudih reakcij, vključno s CRS.
- Ustrezen volumen zdravila Talvey injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu (kar je najprimernejše mesto injiciranja). Zdravilo Talvey lahko sicer injicirate tudi v podkožno tkivo na drugih predelih (npr. na stegnu). Če je treba dati več injekcij, naj bosta mesti injiciranja zdravila Talvey najmanj 2 cm narazen.
- Zdravila ne injicirajte na mestih, kjer so na koži tetovaže ali brazgotine oziroma na predelih, kjer je koža rdeča, podpluta, občutljiva, trda ali poškodovana.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.