

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TALVEY 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
TALVEY 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TALVEY 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Et 1,5 ml hætteglas indeholder 3 mg talquetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Et 1 ml hætteglas indeholder 40 mg talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab er et humaniseret immunglobulin g4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispecifikt antistof rettet mod G-proteinkoblet receptor familie C, gruppe 5, medlem D (GPC5D) og CD3-receptorerne, produceret i kinesisk hamster-ovarieceller med rekombinant DNA-teknologi. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Opløsningen er farveløs til lysegul med en pH-værdi på 5,2 og osmolalitet på 287-290 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TALVEY er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst 3 tidligere behandlinger, herunder med et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med TALVEY skal indledes og overvåges af læger med erfaring i behandling af myelomatose.

TALVEY skal administreres af en sundhedsperson med tilstrækkelig medicinsk uddannelse og passende medicinsk udstyr til at håndtere alvorlige reaktioner, herunder cytokin-release-syndrom (CRS) og neurologisk toksicitet, herunder immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).

Dosering

Præmedicin skal administreres før hver dosis af TALVEY under step-up-doseringsfasen (se nedenfor). TALVEY skal administreres subkutant ugentligt eller hver anden uge i henhold til doseringsplanen i tabel 1. Hos patienter, der får talquetamab efter den ugentlige doseringsplan på 0,4 mg/kg, og som har

opnået et tilstrækkeligt klinisk respons, der er bekræftet ved mindst to på hinanden følgende sygdomsevalueringer, kan det overvejes at skifte til doseringsplanen på 0,8 mg/kg hver anden uge.

Tabel 1: Anbefalet TALVEY-dosis

Doseringsplan	Fase	Dag	TALVEY-dosis ^a
Doseringsplan Doserings hver uge	Step-up-fase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^b	0,4 mg/kg
	Behandlingsfase	En gang om ugen derefter ^c	0,4 mg/kg
Doseringsplan Doserings hver anden uge	Step-up-fase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^b	0,4 mg/kg
		Dag 7 ^b	0,8 mg/kg
	Behandlingsfase	Én gang hver anden uge derefter ^c	0,8 mg/kg

^a Baseret på den faktiske kropsvægt og administreret subkutant.

^b Dosis kan administreres mellem 2 til 4 dage efter den foregående dosis og kan gives op til 7 dage efter den foregående dosis for at give tid til resolution af bivirkninger.

^c Der skal være mindst 6 dage mellem de ugentlige doser og mindst 12 dage mellem doser, der administreres hver anden uge.

Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution og overvåges for tegn og symptomer på CRS og ICANS i 48 timer efter administration af alle doserne i step-up-fasen (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Patienterne skal behandles med TALVEY indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Præmedicin

Følgende præmedicin skal administreres 1 til 3 timer før hver dosis af TALVEY under step-up-fasen for at reducere risikoen for CRS (se pkt. 4.4).

- Kortikosteroid (oral eller intravenøs dexamethason 16 mg eller tilsvarende)
- Antihistamin (oral eller intravenøs diphenhydramin 50 mg eller tilsvarende)
- Antipyretika (oral eller intravenøs paracetamol 650 mg til 1 000 mg eller tilsvarende).

Præmedicin skal administreres før efterfølgende doser til patienter, der gentager doser under TALVEY step-up-fasen på grund af dosisforsinkelser (se tabel 2), eller til patienter, der oplevede CRS (se tabel 3).

Forebyggelse af infektion

Inden behandling med TALVEY påbegyndes, skal profylakse overvejes til forebyggelse af infektioner i henhold til lokale institutionelle retningslinjer.

Dosisforsinkelser

Hvis en dosis af TALVEY forsinkes, skal behandlingen genstartes som anbefalet i tabel 2, og dosering ugentligt eller hver anden uge skal genoptages i overensstemmelse hermed (se Dosering ovenfor).

Præmedicin skal administreres, før behandling med TALVEY genstartes, og patienterne skal overvåges i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2).

Tabel 2: Anbefalinger vedrørende genstart af TALVEY efter dosisforsinkelser

Doseringsplan	Sidste administrerede dosis	Tid fra den sidste administrerede dosis	TALVEY-anbefaling*
Dosering hver uge	0,01 mg/kg	Mere end 7 dage	Genstart med 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 til 28 dage	Gentag 0,06 mg/kg
		Mere end 28 dage	Genstart med 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 til 35 dage	Gentag 0,4 mg/kg
		36 til 56 dage	Genstart med 0,06 mg/kg
Mere end 56 dage		Genstart med 0,01 mg/kg	
Dosering hver anden uge	0,01 mg/kg	Mere end 7 dage	Genstart med 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 til 28 dage	Gentag 0,06 mg/kg
		Mere end 28 dage	Genstart med 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 til 35 dage	Gentag 0,4 mg/kg
		36 til 56 dage	Genstart med 0,06 mg/kg
		Mere end 56 dage	Genstart med 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 til 35 dage	Gentag 0,8 mg/kg
		36 til 56 dage	Genstart med 0,4 mg/kg
		Mere end 56 dage	Genstart med 0,01 mg/kg

* Præmedicin skal administreres, før TALVEY genstartes. Efter genstart af TALVEY skal dosering ugentligt eller hver anden uge genoptages tilsvarende (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ved bivirkninger

Dosisforsinkelser kan være nødvendige for at håndtere toksicitet relateret til TALVEY (se pkt. 4.4). Se tabel 2 for anbefalinger vedrørende genstart af TALVEY efter dosisforsinkelser.

Se tabel 3 og 4 for anbefalede handlinger til håndtering af CRS og ICANS. Se tabel 6 for anbefalede dosisjusteringer ved andre bivirkninger.

Cytokin-release-syndrom (CRS)

CRS skal identificeres på basis af det kliniske billede (se pkt. 4.4) Andre årsager til feber, hypoxi og hypotension skal vurderes og behandles. Hvis der er formodning om CRS, skal behandlingen med TALVEY udsættes, indtil CRS er forsvundet, og administreres i overensstemmelse med anbefalingerne i tabel 3. Der skal gives understøttende behandling af CRS, som kan omfatte intensivbehandling af alvorlig eller livstruende CRS. Laboratorietest til overvågning af dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), hæmatologiske parametre samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunktion skal overvejes.

Tabel 3: Anbefalinger vedrørende behandling af CRS

CRS-grad ^a	TALVEY-handlinger	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d	Udsæt behandling med TALVEY, indtil CRS forsvinder. Administrer præmedicin før den næste dosis af TALVEY.	Kan overvejes.	Ikke relevant.

<p>Grad 2</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^d med enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotension, der reagerer på væsker og ikke kræver vasopressorer, eller iltbehov, der kræver nasalkateter med lavt flow^e eller "blow-by" 	<p>Udsæt behandling med TALVEY, indtil CRS forsvinder.</p> <p>Administrer præmedicin før den næste dosis af TALVEY.</p> <p>Overvåg patienten i 48 timer efter den næste dosis af TALVEY. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution under overvågningen.</p>	<p>Administrer tocilizumab^c 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg).</p> <p>Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt.</p> <p>Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.</p>	<p>Hvis der ikke ses forbedring indenfor 24 timer efter påbegyndelse af tocilizumab, administreres methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time.</p> <p>Fortsæt behandlingen med kortikosteroid, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter over 3 dage.</p>
<p>Grad 3</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^d med enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotension, der kræver én vasopressor, med eller uden vasopressin, eller iltbehov, der kræver nasalkateter med højt flow^e, ansigtsmaske, iltmaske med pose eller Venturi-maske 	<p><u>Varighed < 48 timer</u></p> <p>Per grad 2.</p> <p><u>Tilbagevendende eller varighed ≥ 48 timer</u></p> <p>Seponer TALVEY permanent.</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg).</p> <p>Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt.</p> <p>Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.</p>	<p>Hvis der ikke ses forbedring, administreres methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time).</p> <p>Fortsæt behandlingen med kortikosteroid, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter over 3 dage.</p>
<p>Grad 4</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^d med enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotension, som kræver flere vasopressorer (bortset fra vasopressin), eller iltbehov med positivt tryk (f.eks. kontinuerlig positivt luftvejstryk [CPAP], bilevel positivt luftvejstryk [BiPAP], intubation og mekanisk ventilation) 	<p>Seponer TALVEY permanent.</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg).</p> <p>Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt.</p> <p>Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.</p>	<p>Som ovenfor, eller administrer methylprednisolon 1 000 mg intravenøst hver dag i 3 dage efter lægens skøn.</p> <p>Overvej alternative immunsuppressiva, hvis der ikke ses forbedring, eller hvis tilstanden forværres.^c</p>

^a Baseret på ASTCT-klassificering for CRS (Lee et al 2019).

^b Der henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger.

^c CRS, der ikke reagerer, behandles i henhold til institutionelle retningslinjer.

^d Tilskrevet CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidig med hypotension eller hypoxi, da den kan maskeres af interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider).

^e Nasalkateter med lavt flow er ≤ 6 l/min, og nasalkateter med højt flow er > 6 l/min.

Neurologisk toksicitet, herunder ICANS

Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal behandling med TALVEY udsættes, og neurologisk udredning skal overvejes. Andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes. Der skal gives understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling af alvorlig

eller livstruende ICANS (se pkt. 4.4). Anbefalingerne vedrørende behandling af ICANS er sammenfattet i tabel 4.

Tabel 4: Anbefalinger vedrørende behandling af ICANS

ICANS-grad ^{a, b}	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1 ICE ^c -score 7-9 eller nedsat bevidsthedsniveau ^d : vågner spontant.	Behandling af CRS i henhold til tabel 3. Overvåg de neurologiske symptomer, og overvej neurologisk konsultation og udredning efter lægens skøn.	Overvåg de neurologiske symptomer, og overvej neurologisk konsultation og udredning efter lægens skøn.
	Udsæt behandling med TALVEY, indtil ICANS forsvinder. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	
Grad 2 ICE ^c -score 3-6 eller nedsat bevidsthedsniveau ^d : vågner ved stemmer.	Administrer tocilizumab i henhold til tabel 3 vedrørende behandling af CRS. Hvis der ikke ses forbedring efter påbegyndelse af tocilizumab, administreres dexamethason ^e 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis der ikke allerede gives andre kortikosteroider. Fortsæt behandlingen med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.	Administrer dexamethason ^e 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt behandlingen med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.
	Udsæt behandling med TALVEY, indtil ICANS forsvinder. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning efter behov. Overvåg patienten i 48 timer efter næste dosis af TALVEY. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution under overvågningen.	
Grad 3 ICE ^c -score 0-2 (Hvis ICE-scoren er 0, men patienten er i stand til at vågne (f.eks. vågen med global afasi) og gennemføre vurderingen) eller nedsat bevidsthedsniveau ^d : vågner kun ved taktil stimulering eller krampeanfald ^d , enten: <ul style="list-style-type: none"> • enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller • ikke-konvulsive krampeanfald på elektroencefalografi (EEG), som går over efter intervention eller forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning ^d .	Administrer tocilizumab i henhold til tabel 3 vedrørende behandling af CRS. Administrer dexamethason ^e 10 mg intravenøst sammen med den første dosis af tocilizumab, og gentag dosering hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.	Administrer dexamethason ^e 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.
	Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov. <u>Første forekomst:</u> Udsæt behandling med TALVEY, indtil ICANS forsvinder. Overvåg patienten i 48 timer efter næste dosis af TALVEY. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution, så længe overvågningen foregår. <u>Tilbagevendende:</u> Seponer TALVEY permanent.	

<p>Grad 4</p> <p>ICE^c-score 0 (patienten kan ikke vækkes og er ikke i stand til at gennemføre en ICE-vurdering)</p> <p>eller nedsat bevidsthedsniveau^d, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma <p>eller krampeanfald^d, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livstruende langvarigt krampeanfald (> 5 min), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til <i>baseline</i> mellem anfaldene <p>eller motoriske fund^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese <p>eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem^d med tegn/symptomer såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning, eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller • parese i kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade. 	<p>Administrer tocilizumab i henhold til tabel 3 vedrørende behandling af CRS.</p> <p>Administrer dexamethason^e 10 mg intravenøst, og gentag dosering hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.</p> <p>Alternativt kan det overvejes at administrere methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt sammen med den første dosis af tocilizumab og fortsætte med methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt i 2 eller flere dage.</p>	<p>Administrer dexamethason^e 10 mg intravenøst, og gentag dosering hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.</p> <p>Overvej alternativt at administrere methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt i 3 dage. Ved forbedring behandles der som angivet ovenfor.</p>
	<p>Seponer TALVEY permanent.</p> <p>Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning efter behov.</p> <p>I tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem henvises til de lokale, institutionelle retningslinjer for behandling.</p>	

^a Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

^b ASTCT 2019-klassificering for ICANS.

^c Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE), skal følgende vurderes: **Orientering** (kender år, måned, by, hospital = 4 point), **navngivning** (navngiv 3 genstande, f.eks. peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point), evne til at følge **kommandoer** (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene, og ræk tunge" = 1 point), **skriveevne** (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point) og **opmærksomhed** (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point.

^d Som ikke kan tilskrives andre årsager.

^e Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

Tabel 5: Anbefalinger vedrørende behandling af neurologisk toksicitet (undtagen ICANS)

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Handlinger
Neurologisk toksicitet ^a (undtagen ICANS)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Udsæt behandling med TALVEY, indtil symptomerne på neurologisk toksicitet forsvinder eller stabiliserer sig.^b
	Grad 2 Grad 3 (første forekomst)	<ul style="list-style-type: none"> • Udsæt behandling med TALVEY, indtil symptomerne på neurologisk toksicitet forbedres til grad 1 eller derunder.^b • Giv understøttende behandling.
	Grad 3 (tilbagevendende) Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer TALVEY permanent. • Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling.

^a Baseret på NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^b Se tabel 2 for anbefalinger vedrørende genstart af TALVEY efter dosisforsinkelser.

Andre bivirkninger

De anbefalede dosisjusteringer ved andre bivirkninger er angivet i tabel 6.

Tabel 6: Anbefalede dosisjusteringer ved andre bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad	Dosisjustering
Alvorlige infektioner (se pkt. 4.4)	Alle grader	<ul style="list-style-type: none">• Undlad administration af TALVEY step-up-doseringsplanen hos patienter med aktiv infektion.• Udsæt behandling med TALVEY i step-up-fasen, indtil infektionen forsvinder.
	Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY under behandlingsfasen, indtil infektionen forbedres til grad 2 eller bedre.
Cytopenier (se pkt. 4.4)	Absolut neutrofiltal mindre end $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY, indtil det absolutte neutrofiltal er $0,5 \times 10^9/l$ eller højere.
	Febril neutropeni	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY, indtil det absolutte neutrofiltal er $1,0 \times 10^9/l$ eller højere, og feberen forsvinder.
	Hæmoglobin mindre end 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY, indtil hæmoglobin er 8 g/dl eller højere.
	Trombocytal mindre end 25 000/ μl Trombocytal mellem 25 000/ μl og 50 000/ μl med blødning	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY, indtil trombocytallet er 25 000/μl eller højere, og der ikke er nogen tegn på blødning.
Oral toksicitet, herunder vægttab (se pkt. 4.4)	Toksicitet, som ikke responderer på understøttende behandling	Afbryd TALVEY indtil stabilisering eller forbedring, og overvej at genstarte efter ændring af planen som følger: <ul style="list-style-type: none">• Hvis den nuværende dosis er 0,4 mg/kg ugentligt, ændres den til 0,4 mg/kg hver anden uge• Hvis den nuværende dosis er 0,8 mg/kg hver anden uge, ændres den til 0,8 mg/kg hver fjerde uge.
Hudreaktioner, herunder negleforandringer (se pkt. 4.4)	Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY, indtil bivirkningen bedres til grad 1 eller <i>baseline</i>.
Andre ikke-hæmatologiske bivirkninger ^a (se pkt. 4.8)	Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Udsæt behandling med TALVEY, indtil bivirkningen bedres til grad 1 eller <i>baseline</i>.

^a Baseret på NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende TALVEY hos den pædiatriske population til behandling af myelomatose.

Ældre (i alderen 65 år og derover)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Administration

TALVEY er til subkutan anvendelse.

Den påkrævede mængde TALVEY skal injiceres i det subkutane væv i maven (foretrukket injektionssted). Alternativt kan TALVEY injiceres i det subkutane væv andre steder (f.eks. i låret). Hvis der kræves flere injektioner, skal TALVEY injektionerne være mindst 2 cm fra hinanden.

TALVEY må ikke injiceres i tatoveringer eller ar eller områder, hvor huden er rød, har blå mærker eller er øm, hård eller ikke intakt.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Cytokin-release-syndrom (CRS)

CRS, herunder livstruende eller letale reaktioner, kan forekomme hos patienter, der får TALVEY (se pkt. 4.8). Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrænset til, pyreksi, hypotension, kulderystelser, hypoxi, hovedpine, takykardi og forhøjede transaminaser. Potentielt livstruende komplikationer af CRS kan omfatte hjertedysfunktion, akut respiratorisk distress-syndrom, neurologisk toksicitet, nyre- og/eller leversvigt og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC).

Behandling med TALVEY skal indledes med step-up-doseringsfasen, og præmedicin (kortikosteroider, antihistamin og antipyretika) skal administreres før hver dosis af TALVEY i step-up-fasen for at reducere risikoen for CRS. Patienterne skal overvåges efter administration i overensstemmelse hermed. Patienter, der oplever CRS efter deres tidligere dosis, skal have præmedicin før den næste dosis TALVEY (se pkt. 4.2).

Personer, der oplevede CRS af grad 3 eller højere med en tidligere T-cell-redirecting terapi, blev udelukket fra de kliniske studier. Det kan ikke udelukkes, at tidligere alvorlig CRS med kimær antigenreceptor (CAR)-T-cellebehandling eller andre T-celle-engagers kan påvirke sikkerheden af TALVEY. De potentielle fordele ved behandlingen skal omhyggeligt afvejes mod risikoen for neurologiske hændelser, og der skal udvises øget forsigtighed, når TALVEY administreres til disse patienter.

Patienterne skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på CRS. Ved det første tegn på CRS skal patienten omgående evalueres med henblik på hospitalsindlæggelse, og behandling med understøttende pleje, tocilizumab og/eller kortikosteroider skal iværksættes baseret på sværhedsgraden. Anvendelse af myeloide vækstfaktorer, især granulocytmakrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF), skal undgås under CRS. Behandling med TALVEY skal udsættes, indtil CRS forsvinder (se pkt. 4.2).

Neurologisk toksicitet, herunder ICANS

Der er forekommet alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter, herunder ICANS, efter behandling med TALVEY (se pkt. 4.8).

ICANS, inklusive reaktioner med dødelig udgang, er opstået efter behandling med TALVEY. ICANS kan debutere samtidigt med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS. Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan omfatte, men er ikke begrænset til, konfusion, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, døsigthed, letargi og bradyfreni.

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på neurologisk toksicitet og behandles omgående. Patienterne skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet, herunder ICANS. Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, inklusive ICANS, skal patienten straks udredes og gives understøttende behandling baseret på sværhedsgrad. Patienter, der oplever ICANS af grad 2 eller højere, skal instrueres om at forblive i nærheden af en sundhedsinstitution og overvåges for tegn og symptomer i 48 timer efter den næste dosis af TALVEY.

Ved ICANS og andre neurologiske toksiciteter skal TALVEY udsættes eller seponeres afhængigt af sværhedsgraden, og anbefalingerne vedrørende behandling skal følges som angivet i tabel 4 (se pkt. 4.2).

Der er ingen data om anvendelsen af talquetamab hos patienter med CNS-involvering af myelomatose eller andre klinisk relevante CNS-patologier som et resultat af deres udelukkelse fra studiet på grund af den potentielle risiko for ICANS.

På grund af risikoen for ICANS skal patienterne instrueres om ikke at køre bil eller betjene maskiner under step-up-fasen og i 48 timer efter afslutning af step-up-fasen samt i tilfælde af ny debut af neurologiske symptomer, indtil symptomerne forsvinder (se pkt. 4.7).

Behandling af neurologiske toksiciteter

Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal neurologisk udredning overvejes. Andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes. TALVEY skal udsættes, indtil bivirkningen er forsvundet (se tabel 4). Der skal gives intensivbehandling og understøttende behandling ved svære eller livstruende neurologiske toksiciteter.

Oral toksicitet

Oral toksicitet, herunder dysgeusi, mundtørhed, dysfagi og stomatitis, er meget almindeligt efter behandling med TALVEY (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på oral toksicitet. Patienterne skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på oral toksicitet, og der skal gives understøttende behandling. Understøttende behandling kan omfatte spytstimulerende midler, steroider, mundskyllemidler eller konsultation med en ernæringsekspert. TALVEY skal afbrydes, eller mindre hyppig dosering skal overvejes (se pkt. 4.2).

Over tid kan der forekomme et betydeligt vægttab (se pkt. 4.8). Vægtændringer skal overvåges regelmæssigt under behandlingen. Et klinisk signifikant vægttab skal udredes yderligere. TALVEY skal afbrydes, eller mindre hyppig dosering skal overvejes (se pkt. 4.2).

Alvorlige infektioner

Der er indberettet alvorlige infektioner, herunder livstruende eller letale infektioner, hos patienter, der fik TALVEY (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion inden og under behandling med TALVEY og behandles på passende vis. Profylaktiske antibiotika skal administreres i henhold til lokale retningslinjer. TALVEY må ikke administreres til patienter med

aktiv alvorlig infektion. Behandling med TALVEY skal udsættes som anvist (se pkt. 4.2). Patienterne skal instrueres om at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer, der kan tyde på infektion.

Hypogammaglobulinæmi

Der er indberettet hypogammaglobulinæmi hos patienter, der fik TALVEY (se pkt. 4.8). Immunglobulinniveauet skal overvåges under behandling med TALVEY. Der blev anvendt intravenøs eller subkutan immunglobulinbehandling til at behandle patienter med hypogammaglobulinæmi. Patienterne skal behandles i overensstemmelse med lokale institutionelle retningslinjer, herunder infektionsforholdsregler, antibiotikaproylakse eller antiviral profylakse og administration af immunglobulinerstatning.

Cytopenier

Der er observeret behandlingsrelateret grad 3 eller 4 neutropeni, febril neutropeni og trombocytopeni hos patienter, der fik TALVEY. De fleste cytopenier opstod i løbet af de første 8 til 10 uger. Komplet blodbillede skal overvåges ved *baseline* og periodisk under behandlingen. Der skal gives understøttende behandling i henhold til lokale institutionelle retningslinjer. Patienter med neutropeni skal overvåges for tegn på infektion. Behandling med TALVEY skal om nødvendigt udsættes (se pkt. 4.2).

Hudreaktioner

TALVEY kan forårsage hudreaktioner, herunder udslæt, makulopapuløst udslæt, erytem, erytematøst udslæt samt negleforandringer (se pkt. 4.8). Hudreaktioner, herunder forværring af udslæt, skal overvåges med henblik på tidlig indgriben og behandling med kortikosteroider. Ved udslæt af grad 3 eller højere eller ved forværring af udslæt af grad 1 eller 2 skal der desuden administreres orale steroider. Ved hudreaktioner uden udslæt kan dosisændring overvejes (se tabel 6). Ved hudreaktioner og negleforandringer skal TALVEY udsættes afhængigt af sværhedsgraden, og de institutionelle retningslinjer skal følges (se pkt. 4.2).

Vacciner

Immunrespons på vacciner kan være nedsat under behandling med TALVEY. Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med TALVEY er ikke blevet undersøgt. Vaccination med levende virale vacciner frarådes i mindst 4 uger før behandlingsstart, under behandlingen og i mindst 4 uger efter behandlingen. Ved uventet eksponering under graviditet, se pkt. 4.6.

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med TALVEY påbegyndes. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med TALVEY og i 3 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Talquetamab forårsager frigivelse af cytokiner (se pkt. 5.1), som kan undertrykke aktiviteten af cytochrom P450 (CYP)-enzym, hvilket potentielt kan resultere i øget eksponering for CYP-substrater. Den højeste risiko for lægemiddelinteraktion forventes at forekomme fra påbegyndelse af

talquetamab step-up-fasen og op til 9 dage efter den første behandlingsdosis og under og efter CRS (se pkt. 4.4). Overvåg for toksicitet eller koncentrationer af lægemidler, som er substrater for CYP (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger. Dosis af samtidige lægemidler, der er substrater for CYP (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), skal justeres efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med TALVEY påbegyndes.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med TALVEY og i 3 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af TALVEY til gravide kvinder eller data fra dyreforsøg til at vurdere risikoen ved TALVEY under graviditeten. Humant IgG vides at passere placenta efter graviditetens første trimester. Talquetamab kan derfor potentielt blive overført fra moderen til fosteret i udvikling. Virkningen af TALVEY på fosteret i udvikling er ukendt. TALVEY bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Hvis TALVEY gives under graviditeten, kan et nedsat immunrespons på vacciner hos nyfødte forventes. Derfor skal vaccination af nyfødte med levende vacciner, såsom BCG-vaccine, udskydes 4 uger.

Amning

Det er ukendt, om talquetamab udskilles i human mælk. Fordi potentialet for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn er ukendt for TALVEY, må patienterne ikke amme under behandling med TALVEY og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende talquetamabs indvirkning på fertiliteten. Talquetamabs virkning på hanners og hunners fertilitet er ikke blevet evalueret i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TALVEY påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af risikoen for ICANS er patienter, der får TALVEY, i fare for nedsat bevidsthedsniveau (se pkt. 4.4). Patienterne skal instrueres om ikke at køre bil eller betjene maskiner under step-up-fasen og i 48 timer efter afslutning af step-up-fasen (se pkt. 4.2) samt i tilfælde af ny debut af neurologiske symptomer, indtil symptomerne forsvinder.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger var CRS (77 %), dysgeusi (72 %), hypogammaglobulinæmi (67 %), negleforandringer (56 %), muskuloskeletale smerter (48 %), anæmi (47 %), hudlidelser (43 %), træthed (43 %), vægttab (40 %), udslæt (39 %), mundtørhed (36 %), neutropeni (35 %), pyreksi (33 %), xerose (32 %), trombocytopeni (30 %), infektion i de øvre luftveje (29 %), lymfopeni (27 %),

dysfagi (24 %), diarré (25 %), pruritus (23 %), hoste (23 %), smerter (22 %), nedsat appetit (22 %) og hovedpine (20 %).

Alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, omfattede CRS (13 %), pyreksi (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), covid-19 (3,2 %), bakterieinfektion (2,4 %), pneumoni (2,4 %), virusinfektion (2,4 %), neutropeni (2,1 %) og smerter (2,1 %).

De hyppigste bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var ICANS (1,1 %) og vægttab (0,9 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Sikkerheden af TALVEY blev evalueret hos 339 voksne patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, herunder patienter behandlet med TALVEY ved det anbefalede doseringsregimen med eller uden forudgående behandling med T-cell-redirection terapi i MonumentAL-1. Median varighed af behandlingen var 7,4 (interval: 0,0 til 32,9) måneder.

Tabel 7 opsummerer rapporterede bivirkninger hos patienter, der fik TALVEY. Sikkerhedsdataene for TALVEY blev også evalueret i hele den behandlede population (N = 501), og der blev ikke identificeret yderligere bivirkninger.

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med TALVEY i MonumentAL-1 (N = 339)

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighedskategori	Alle grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Bakterieinfektion*	Meget almindelig	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Svampeinfektion*	Meget almindelig	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Covid-19*#	Meget almindelig	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infektion i de øvre luftveje*	Meget almindelig	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis*#	Almindelig	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumoni*	Almindelig	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virusinfektion*	Almindelig	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Blod og lymfesystem			
Neutropeni*	Meget almindelig	119 (35 %)	103 (30 %)
Anæmi*	Meget almindelig	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopeni	Meget almindelig	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopeni	Meget almindelig	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopeni	Meget almindelig	62 (18 %)	38 (11 %)
Blødning ¹	Almindelig	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febril neutropeni	Almindelig	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Immunsystemet			
Cytokin-release-syndrom	Meget almindelig	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinæmi ²	Meget almindelig	227 (67 %)	0
Metabolisme og ernæring			
Nedsat appetit	Meget almindelig	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokaliæmi	Meget almindelig	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatæmi*	Meget almindelig	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnesiæmi	Meget almindelig	35 (11 %)	0
Nervesystemet			
Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom*	Meget almindelig	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopati ³	Meget almindelig	36 (11 %)	0

Hovedpine*	Meget almindelig	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorisk dysfunktion ⁴	Meget almindelig	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Svimmelhed*	Meget almindelig	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensorisk neuropati ⁵	Meget almindelig	34 (10 %)	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Hoste*	Meget almindelig	78 (23 %)	0
Dyspnø ^{6#}	Meget almindelig	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Smerter i munden*	Meget almindelig	42 (12 %)	0
Mave-tarm-kanalen			
Dysgeusi ^{†7}	Meget almindelig	245 (72 %)	0
Mundtørhed [‡]	Meget almindelig	122 (36 %)	0
Dysfagi	Meget almindelig	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diarré	Meget almindelig	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitis ⁸	Meget almindelig	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Kvalme	Meget almindelig	64 (19 %)	0
Obstipation	Meget almindelig	61 (18 %)	0
Abdominal smerter*	Meget almindelig	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Opkastning	Meget almindelig	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Hud og subkutane væv			
Udslæt*	Meget almindelig	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Hudsygdom*	Meget almindelig	145 (43 %)	0
Xerose ⁹	Meget almindelig	109 (32 %)	0
Pruritus	Meget almindelig	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Negleforandringer*	Meget almindelig	191 (56 %)	0
Alopeci	Almindelig	30 (9 %)	0
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Muskuloskeletale smerter*	Meget almindelig	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed*	Meget almindelig	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Vægttab	Meget almindelig	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Pyreksi*	Meget almindelig	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Smerter*	Meget almindelig	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Ødem ¹⁰	Meget almindelig	59 (17 %)	0
Reaktion på injektionsstedet ¹¹	Meget almindelig	45 (13 %)	0
Kulderystelser	Meget almindelig	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Undersøgelser			
Nedsat fibrinogen	Meget almindelig	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Forlænget aPTT	Meget almindelig	49 (15 %)	0
Forhøjede transaminaser ¹²	Meget almindelig	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Forhøjet INR	Meget almindelig	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Meget almindelig	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Bivirkningerne er indberettet ved brug af MedDRA version 24.0

‡ I henhold til CTCAE v4.03 er den maksimale toksicitetsgrad for dysgeusi 2, og den maksimale toksicitetsgrad for mundtørhed er 3.

* Grupperet term

Omfatter hændelse(r) med dødelig udgang

¹ Blødning omfatter: konjunktival blødning, epistaxis, hæmatom, hæmaturi, nedre gastrointestinal blødning, periorbital blødning, petekkier, rektal blødning, subduralt hæmatom og vaginalblødning.

² Hypogammaglobulinæmi omfatter: hypogammaglobulinæmi og/eller patienter med laboratorie-IgG-niveauer under 500 mg/dl efter behandling med talquetamab.

³ Encefalopati omfatter: agitation, amnesi, afasi, bradyfreni, konfusionstilstand, delirium, desorientering, encefalopati, hallucinationer, letargi, hukommelsessvækkelse, rastløshed, søvnforstyrrelser og døsigthed.

⁴ Motorisk dysfunktion omfatter: dysgrafi, dysfoni, gangforstyrrelser, muskelspasmer, muskelsvaghed og tremor.

⁵ Sensorisk neuropati omfatter: dysæstesi, hypæstesi, oral hypæstesi, neuralgi, perifer sensorisk neuropati, iskias og neuritis vestibularis.

⁶ Dyspnø omfatter: akut respirationssvigt, dyspnø, anstrengelsesdyspnø, respirationssvigt og takypnø.

⁷ Dysgeusi omfatter: ageusi, dysgeusi, hypogeusi og smagsforstyrrelser.

⁸ Stomatitis omfatter: cheilitis, glossitis, glossodyn, mundsår, gener i munden, mundslimhindeerytem, smerter i munden, stomatitis, hævet tunge, ubehag i tungen, tungeerytem, tungeødem og sår på tungen.

⁹ Xerose omfatter: tørre øjne, tør hud og xerose.

¹⁰ Ødem omfatter: væskeretention, hævet tandkød, hypervolæmi, ledhævelse, hævede læber, ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, perifer hævelse og hævelse.

¹¹ Reaktion på injektionsstedet omfatter: ubehag på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, plak på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet og reaktion på injektionsstedet.

¹² Forhøjede transaminaser omfatter: forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase og forhøjede transaminaser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokin-release-syndrom

I MonumentTAL-1 (N = 339) forekom CRS hos 77 % af patienterne. De fleste hændelser var af grad 1 eller 2. Hændelser af grad 3 forekom hos 1,5 % af patienterne. Enogtredive procent (31 %) af patienterne oplevede mere end én CRS-hændelse. De fleste hændelser forekom i step-up-fasen efter dosen på 0,01 mg/kg (29 %), dosen på 0,06 mg/kg (44 %), dosen på 0,3 mg/kg (hos patienter, der fik dosering hver anden uge; 33 %) eller efter den indledende behandlingsdosis (0,4 mg/kg [30 %] eller 0,8 mg/kg [12 %]). Mindre end 4 % af CRS-hændelserne indtraf fra uge 5 og frem. Alle hændelserne var af grad 1. Mediantiden til debut af CRS var 27 timer efter den seneste dosis, 91 % af hændelserne indtraf inden for 48 timer efter den seneste dosis, og medianvarigheden var 17 timer. Tocilizumab, kortikosteroider og tocilizumab i kombination med kortikosteroider blev brugt til at behandle CRS i henholdsvis 39 %, 5 % og 3,5 % af CRS-hændelserne. Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrænset til, pyreksi (76 %), hypotension (15 %), kulderystelser (12 %), hypoksi (7 %), hovedpine (4,7 %), takykardi (5 %) og forhøjede transaminaser (aspartataminotransferase [1,5 %] og alaninaminotransferase [0,9 %]).

Neurologiske toksiciteter

I MonumentTAL-1 (N = 339) blev der indberettet hændelser med neurologiske toksiciteter hos 29 % af de patienter, der fik TALVEY. Hændelserne med neurologiske toksiciteter var af grad 1 (17 %), grad 2 (11 %), grad 3 (2,3 %) eller grad 4 (0,3 %). Den hyppigst rapporterede hændelse med neurologisk toksicitet var hovedpine (9 %).

ICANS blev kun indsamlet i fase 2 i MonumentTAL-1. Af de 265 patienter i fase 2 forekom ICANS hos 9,8 % (n = 26) af patienterne. De fleste hændelser var af grad 1 eller 2. Hændelser af grad 3 og 4 forekom hos 2,3 % af patienterne. De hyppigste rapporterede kliniske manifestationer af ICANS var konfusionstilstand (3,8 %), desorientering (1,9 %), døsigthed (1,9 %) og nedsat bevidsthedsniveau (1,9 %). Otteogtres procent (68 %) forekom samtidigt med CRS (under eller inden for 7 dage efter resolution af CRS). Tre procent (3 %) af patienterne oplevede mere end én ICANS-hændelse. Derudover blev rapporteret én ICANS-hændelse med dødelig udgang i MonumentTAL-1. De fleste patienter oplevede ICANS i step-up-fasen efter dosen på 0,01 mg/kg, dosen på 0,06 mg/kg eller efter den indledende behandlingsdosis (0,4 mg/kg og 0,8 mg/kg) (3 % hver). Mediantiden til debut af ICANS var 28 timer efter den seneste dosis, 68 % af hændelserne indtraf inden for 48 timer efter den seneste dosis, 32 % af hændelserne forekom efter 48 timer, og medianvarigheden af ICANS var 9 timer.

Oral toksicitet

I MonumentTAL-1 (N = 339) havde otteoghalvfjerds procent (78 %) af patienterne hændelser af grad 1 eller 2, mens hændelser af grad 3 forekom hos 2 % af patienterne. Der blev indberettet hændelser med oral toksicitet omfattende dysgeusi, mundtørhed, dysfagi og stomatitis.

Alvorlige infektioner

I MonumentTAL-1 (N = 339) forekom infektioner af grad 3 eller grad 4 hos 19 % af patienterne. Infektioner med dødelig udgang forekom hos 1,5 % af patienterne – Covid-19-pneumoni, svampeforårsaget sepsis, infektion og septisk shock. Den hyppigst indberettede (≥ 2 %) infektion af grad 3 eller 4 var pneumoni. Febril neutropeni blev observeret hos 1 % af patienterne, hvoraf 1,2 % oplevede alvorlig febril neutropeni. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Hypogammaglobulinæmi

IgG-værdier efter *baseline* på mindre end 500 mg/dl, svarende til hypogammaglobulinæmi, blev rapporteret hos 64 % af de patienter, der blev behandlet med talquetamab 0,4 mg/kg ugentligt, 66 % af de patienter, der blev behandlet med talquetamab 0,8 mg/kg hver anden uge, og hos 71 % af de patienter, der havde fået tidligere T-cell-redirecting terapi (se pkt. 4.4).

Hudreaktioner

I MonumenTAL-1 (N = 339) var de fleste tilfælde af udslæt af grad 1 eller 2. Hændelser med udslæt af grad 3 forekom hos 3,5 % af patienterne. Mediantiden til debut fra den første behandlingsdosis for udslæt var 22 dage. De fleste hudtoksiciteter uden udslæt var af grad 1 eller 2, mens pruritus af grad 3 forekom hos 0,3 % af patienterne. Negleforandringer forekom hos 56 % af patienterne og var af grad 1 eller 2. Se pkt. 4.4 for behandlingsvejledning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Den maksimalt tolererede dosis af talquetamab er ikke blevet bestemt. I kliniske studier er der blevet administreret doser på op til 1,2 mg/kg hver anden uge og 1,6 mg/kg hver måned.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater,
ATC-kode: endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Talquetamab er et immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4 PAA) bispecifikt antistof, der er rettet mod GPRC5D og CD3-receptoren på T-celler.

Talquetamab fremmer øget T-celle-medieret cytotoxicitet via rekruttering af CD3-udtrykkende T-celler til GPRC5D-udtrykkende celler. Dette fører til aktivering af T-celler og inducerer efterfølgende lyses af GPRC5D-udtrykkende celler, der medieres af udskilt perforin og forskellige granzymmer lagret i de sekretoriske vesikler af cytotoxiske T-celler. Baseret på GPRC5D-ekspressionen på plasmaceller med minimal eller ingen ekspression på B-celler og B-celleforstadier målretter talquetamab sig især mod myelomatoseceller.

Farmakodynamisk virkning

Inden for den første behandlingsmåned med talquetamab blev der observeret aktivering og omfordeling af T-celler og induktion af cytokiner i serum.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen af TALVEY som monoterapi blev evalueret hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i et enkeltarmet, åbent multicenterstudie, MonumenTAL-1. Studiet omfattede patienter, som tidligere havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger, herunder en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof. Studiet udelukkede patienter, der havde fået T-cell-redirection terapi inden for 3 måneder, tidligere CRS af grad 3 eller højere relateret til en T-cell-redirection terapi, en allogene stamcelletransplantation inden for de seneste 6 måneder, autolog stamcelletransplantation inden for 3 måneder, stroke eller krampeanfald inden for de seneste 6 måneder, CNS-involvering eller kliniske tegn på meningeal involvering af myelomatose, plasmacelleleukæmi, aktiv eller dokumenteret autoimmun sygdom i anamnesen, med undtagelse af vitiligo, overstået atopisk børneeksem, POEMS-syndrom, primær letkædeamyloidose og tidligere Graves sygdom, der var euthyroid baseret på kliniske symptomer og laboratorieundersøgelser.

Patienterne fik TALVEY 0,4 mg/kg subkutan ugentligt efter to step-up-doser (0,01 og 0,06 mg/kg) i den første uge af behandlingen eller TALVEY 0,8 mg/kg subkutan hver anden uge efter tre step-up-doser (0,01, 0,06 og 0,3 mg/kg) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienterne blev indlagt til overvågning i mindst 48 timer efter hver dosis TALVEY under step-up-fasen.

Ud af 143 patienter behandlet med TALVEY 0,4 mg/kg ugentligt, som ikke havde været udsat for tidligere T-cell-redirection terapi, var medianalderen 67 (interval: 46 til 86) år, 55 % var mænd, 90 % var hvide, og 8 % var sorte eller afroamerikanere. Median-antallet af tidligere behandlinger, som patienterne havde modtaget, var 5 (interval: 2 til 13), og 78 % af patienterne havde tidligere modtaget autolog stamcelletransplantation (ASCT). Fireoghalvfems procent (94 %) af patienterne var refraktære over for deres sidste behandling, og 74 % var refraktære over for en PI, immunmodulerende middel og anti-CD38-antistof. Af de 132 patienter, for hvem der var tilgængelige cytogenetiske *baseline*-data, var højrisiko cytogenetik (tilstedeværelse af t(4:14), t(14:16) og/eller del(17p)) til stede hos 31 % af patienterne. Treogtyve procent (23 %) af patienterne havde ekstramedullære plasmocytomer.

Ud af 145 patienter behandlet med TALVEY 0,8 mg/kg hver anden uge, som ikke havde været udsat for tidligere T-cell-redirection terapi, var medianalderen 67 (interval: 38 til 84) år, 57 % var mænd, 86 % var hvide, og 6 % var sorte eller afroamerikanere. Median-antallet af tidligere behandlinger, som patienterne havde modtaget, var 5 (interval: 2 til 17), og 79 % af patienterne havde tidligere modtaget autolog stamcelletransplantation (ASCT). Fireoghalvfems procent (94 %) af patienterne var refraktære over for deres sidste behandling, og 69 % var refraktære over for en proteasomhæmmer, immunmodulerende middel og anti-CD38-antistof. Af de 128 patienter, for hvem der var tilgængelige cytogenetiske *baseline*-data, var højrisiko cytogenetik (tilstedeværelse af t(4:14), t(14:16) og/eller del(17p)) til stede hos 29 % af patienterne. Seksogtyve procent (26 %) af patienterne havde ekstramedullære plasmocytomer.

Virkningsresultaterne var baseret på en samlet responsrate som bestemt af vurderingen fra IRC (Independent Review Committee) ved hjælp af IMWG-kriterierne. Den mediane varighed af opfølgning blandt patienter, der fik TALVEY 0,4 mg/kg ugentligt, var 18,8 måneder. Det estimeres, at 51,5 % af respondenterne opretholdt respons i mindst 9 måneder.

Tabel 8: Virkningsresultater fra MMY1001 (MonumenTAL-1) hos patienter, der fik TALVEY 0,4 mg/kg ugentligt

	0,4 mg/kg ugentligt^a (N = 143)
Samlet responsrate (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1 %)
95 % CI (%)	(66,1; 81,1)
Stringent komplet respons (sCR)	23,8 %
Komplet respons (CR)	9,8 %
Meget godt delvist respons (VGPR)	25,9 %
Delvist respons (PR)	14,7 %
Varighed af respons (DOR)	
Antal respondenter	106
Median DOR (95 % CI) (måneder)	9,5 (6,7; 13,3)

Tid til første respons	
Antal respondenter	106
Median (interval) (måneder)	1,2 (0,2; 10,9)
MRD-negativitetsrate^a	
MRD-negativitetsrate hos alle behandlede patienter, n (%)	44 (30,8 %)
95 % CI (%)	(23,3; 39,0)
MRD-negativitetsrate ^b hos patienter, der opnåede CR eller sCR	
Antal patienter med CR eller bedre	N = 48
MRD-negativitetsrate n (%)	26 (54,2 %)
95 % CI (%)	(39,2; 68,6)

CI = konfidensinterval, MRD = minimal restsygdom

^a MRD-negativitetsraten er defineret som andelen af deltagere, der opnåede negativ MRD-status (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt efter indledende dosis og før progressiv sygdom (PD) eller efterfølgende anti-myelombehandling.

^b Kun MRD-vurderinger (10^{-5} testtærskel) inden for 3 måneder efter opnåelse af CR/sCR indtil død/progression/efterfølgende behandling (eksklusiv) er taget i betragtning.

Den mediane varighed af opfølgning blandt patienter, der fik TALVEY 0,8 mg/kg hver anden uge, var 12,7 måneder. Det estimeres, at 76,3 % af respondenterne opretholdt respons i mindst 9 måneder.

Tabel 9: Virkningsresultater fra MMY1001 (MonumenTAL-1) hos patienter, der fik TALVEY 0,8 mg/kg hver anden uge

	0,8 mg/kg hver anden uge^a (N = 145)
Samlet responsrate (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7 %)
95 % CI (%)	(63,7; 78,9)
Stringent komplet respons (sCR)	29,7 %
Komplet respons (CR)	9,0 %
Meget godt delvist respons (VGPR)	22,1 %
Delvist respons (PR)	11,0 %
Varighed af respons (DOR)	
Antal respondenter	104
Median DOR (95 % CI) (måneder)	NE (13,0; NE)
Tid til første respons	
Antal respondenter	104
Median (interval) (måneder)	1,3 (0,2; 9,2)
MRD-negativitetsrate^a	
MRD-negativitetsrate hos alle behandlede patienter, n (%)	43 (29,7 %)
95 % CI (%)	(22,4; 37,8)
MRD-negativitetsrate ^b hos patienter, der opnåede CR eller sCR	
Antal patienter med CR eller bedre	N = 56
MRD-negativitetsrate, n (%)	24 (42,9 %)
95 % CI (%)	(29,7; 56,8)

CI = konfidensinterval, MRD = minimal restsygdom, NE = kan ikke estimeres

^a MRD-negativitetsraten er defineret som andelen af deltagere, der opnåede negativ MRD-status (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt efter indledende dosis og før progressiv sygdom (PD) eller efterfølgende anti-myelombehandling.

^b Kun MRD-vurderinger (10^{-5} testtærskel) inden for 3 måneder efter opnåelse af CR/sCR indtil død/progression/efterfølgende behandling (eksklusiv) er taget i betragtning.

ORR-resultaterne var konsistente på tværs af de præspecificerede undergrupper, inklusive antallet af tidligere behandlingslinjer, refraktæritet over for tidligere behandling og cytogenetisk risiko ved *baseline*.

Immunogenicitet

I MonumenTAL-1 blev 328 patienter, der blev behandlet med subkutan talquetamab som monoterapi med 0,4 mg/kg ugentligt eller 0,8 mg/kg hver anden uge, med eller uden forudgående behandling med T-cell-redirection terapi, evalueret for antistoffer mod talquetamab. Efter behandling med 0,4 mg/kg ugentligt eller 0,8 mg/kg hver anden uge udviklede 106 ud af 328 patienter (32,3 %) anti-talquetamab-antistoffer.

Det begrænsede antal anti-talquetamab-antistof (ADA)-positive forsøgspersoner og manglen på oplysninger om det neutraliserende ADA gør det umuligt at drage en endelig konklusion angående de neutraliserende ADA'ers virkning på de kliniske parametre.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TALVEY i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ugentlig dosis på 0,4 mg/kg

Talquetamab udviste tilnærmelsesvis dosisproportional farmakokinetik efter subkutan administration indenfor et dosisområde på 0,005 mg/kg til 0,8 mg/kg ugentligt (0,0125 til 2 gange den anbefalede dosis på 0,4 mg/kg ugentligt). Det gennemsnitlige akkumuleringsforhold mellem den 1. og 7. ugentlige dosis af talquetamab 0,4 mg/kg var 3,9 og 4,5 gange for henholdsvis C_{max} og AUC_{tau} .

De farmakokinetiske parametre for talquetamab efter den 1. og 7. anbefalede ugentlige dosis på 0,4 mg/kg er vist i tabel 10.

Tabel 10: Farmakokinetiske parametre for talquetamab efter henholdsvis den første og syvende anbefalede ugentlige dosis (0,4 mg/kg) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i MonumentAL-1

Farmakokinetiske parametre	1. dosis på 0,4 mg/kg	7. dosis på 0,4 mg/kg
T_{max} (dage)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
C_{max} (ng/ml)	1 568 ± 1 185 (n = 21)	3 799 ± 2 411 (n = 13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2 548 ± 1 308 (n = 13)
AUC_{tau} (ng t/ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = tid til C_{max} , C_{max} = maksimal observeret talquetamab-koncentration i serum, C_{trough} = observeret talquetamab-koncentration i serum før næste dosis, AUC_{tau} = arealet under koncentrations-tidskurven over det ugentlige doseringsinterval. Data er angivet som et gennemsnit ± standardafvigelsen, bortset fra T_{max} , som er angivet som median (minimum - maksimum).

Dosis på 0,8 mg/kg hver anden uge

Talquetamab udviste tilnærmelsesvis dosisproportional farmakokinetik efter subkutan administration indenfor et dosisområde på 0,8 mg/kg til 1,2 mg/kg hver anden uge (1,0 til 1,5 gange den anbefalede dosis på 0,8 mg/kg hver anden uge). Det gennemsnitlige akkumuleringsforhold mellem den 1. og 5. dosis af talquetamab 0,8 mg/kg hver anden uge var 2,3 og 2,2 gange for henholdsvis C_{max} og AUC_{tau} .

De farmakokinetiske parametre for talquetamab efter den 1. og 5. anbefalede vedligeholdelsesdosis på 0,8 mg/kg hver anden uge er vist i tabel 11.

Tabel 11: Farmakokinetiske parametre for talquetamab efter henholdsvis den første og femte anbefalede dosis (0,8 mg/kg) hver anden uge hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i MonumentAL-1

Farmakokinetiske parametre	1. dosis på 0,8 mg/kg	5. dosis på 0,8 mg/kg
T _{max} (dage)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C _{max} (ng/ml)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C _{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
AUC _{tau} (ng t/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = tid til C_{max}, C_{max} = maksimal observeret talquetamab-koncentration i serum, C_{trough} = observeret talquetamab-koncentration i serum før næste dosis, AUC_{tau} = arealet under koncentrations-tidskurven over doseringsintervallet hver anden uge. Data er angivet som et gennemsnit ± standardafvigelsen, bortset fra T_{max}, som er angivet som median (minimum - maksimum).

Absorption

Baseret på den populationsfarmakokinetiske model var den typiske værdi af biotilgængeligheden af talquetamab 62 %, når det blev administreret subkutant i forhold til intravenøs dosering.

Ved en ugentlig dosis på 0,4 mg/kg var median (interval) T_{max} for talquetamab efter den 1. og 7. behandlingsdosis henholdsvis 3 (1 til 8) dage og 2 (1 til 6) dage.

Ved en dosis på 0,8 mg/kg hver anden uge var median (interval) T_{max} for talquetamab efter den 1. og 5. behandlingsdosis henholdsvis 3 (2 til 14) dage og 3 (1 til 8) dage.

Fordeling

Baseret på den populationsfarmakokinetiske model var den typiske værdi af fordelingsvolumenet 4,3 l (22 % CV [variationskoefficient]) for det centrale kompartment og 5,8 l (83 % CV) for det perifere kompartment.

Elimination

Talquetamab udviste både lineær tidsuafhængig og tidsafhængig clearance. Baseret på den populationsfarmakokinetiske model og post-hoc-parametrene for deltagere, der fik subkutane doser (N = 392), er den mediane totale clearance 1,64 l/dag ved indledende behandling og 0,80 l/dag ved *steady state*. Den tidsafhængige clearance tegnede sig for 48,8 % af den totale clearance ved indledende behandling og faldt derefter eksponentielt til < 5 % omkring uge 16.

Koncentrations-/tidsprofilen i uge 16 nåede 90 % af *steady state*-koncentrationen for både 0,4 mg/kg ugentligt og 0,8 mg/kg hver anden uge. Den mediane terminale halveringstid var 7,56 dage ved indledende behandling og 12,2 dage ved *steady state*.

Særlige populationer

Den farmakokinetiske analyse omfatter 86 % hvide (n = 424), 9 % sorte (n = 43), 2,2 % asiater (n = 11) og 2,8 % andre (n = 14). Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse havde race eller etnicitet, køn og kropsvægt (interval: 40 til 143 kg) ingen klinisk relevant virkning på talquetamabs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

TALVEY's farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 17 år eller yngre er ikke blevet undersøgt.

Ældre

Resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at alder (33 til 86 år) ikke påvirker talquetamabs farmakokinetik. Der er kun begrænsede tilgængelige data for patienter i alderen ≥ 85 år (se tabel 12).

Tabel 12: Andelen af ældre forsøgspersoner i de farmakokinetiske (PK) studier af talquetamab

	Alder 65-74 (antal ældre forsøgs- personer/samlet antal)	Alder 75-84 (antal ældre forsøgs- personer/samlet antal)	Alder 85+ (antal ældre forsøgs- personer/samlet antal)
PK-studier	181/492	73/492	1/492

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier af talquetamab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at let nedsat (60 ml/min \leq absolut glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 90 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min \leq absolut GFR < 60 ml/min) ikke signifikant påvirkede talquetamabs farmakokinetik. Der foreligger ingen data for patienter med svær nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af talquetamab hos patienter med nedsat leverfunktion. Baseret på NCI-klassifikationen indikerer resultaterne fra populationsfarmakokinetiske analyser, at let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 til 1,5 gange den øvre normalgrænse (ULN) og enhver aspartataminotransferase (ASAT) eller total bilirubin \leq ULN og ASAT > ULN) ikke signifikant påvirkede talquetamabs farmakokinetik. Der er begrænsede data (n = 2) for deltagere med moderat nedsat leverfunktion, mens der ingen data er for deltagere med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Et surrogat molekyle blev godt tolereret i de generelle toksicitetsstudier med javamakakker, men resultaterne af disse studier med normale raske aber har begrænset omsættelighed til myelomatosepatienter.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere talquetamabs karcinogene eller genotoksiske potentiale.

Reproduktionstoksicitet og fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere talquetamabs potentielle virkninger på reproduktion og fosterudvikling. Der er ikke udført studier for at evaluere talquetamabs potentielle virkninger på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

EDTA dinatriumsaltdihydrat
Iseddikesyre
Polysorbat 20
Natriumacetattrihydrat
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

18 måneder

Klargjort sprøjte

Kemisk og fysisk holdbarhed under brug er påvist op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C, efterfulgt af op til 24 timer ved en temperatur på 15 °C – 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre klargøringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Skal bortskaffes, hvis opbevaringen overskrider 24 timer på køl eller 24 timer ved stuetemperatur.

Den klargjorte sprøjte skal opbevares beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

TALVEY 2 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1,5 ml injektionsvæske, opløsning i et hætteglas af type 1-glas med elastomerlukke og aluminiumsforsøgling med et lysegrønt flip-off-låg indeholdende 3 mg talquetamab.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

TALVEY 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1 ml injektionsvæske, opløsning i et hætteglas af type 1-glas med elastomerlukke og aluminiumsforsøgling med et violet flip-off-låg indeholdende 40 mg talquetamab.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

TALVEY hætteglassene leveres som en brugsklar injektionsvæske, opløsning, der ikke skal fortyndes før administration.

TALVEY hætteglas i forskellige koncentrationer må ikke kombineres for at opnå behandlingsdosis.

Der skal anvendes aseptisk teknik til at klargøre og administrere TALVEY.

Klargøring af TALVEY

- Der henvises til følgende referencetabeller for klargøring af TALVEY
 - Brug tabel 13 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumen og antallet af hætteglas, der skal bruges til dosen på 0,01 mg/kg med TALVEY 2 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

Tabel 13: Dosis på 0,01 mg/kg: injektionsvolumener ved brug af TALVEY 2 mg/ml hætteglas

Dosis på 0,01 mg/kg	Kropsvægt (kg)	Samlet dosis ^a (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 1,5 ml)
		35 til 39	0,38	0,19
	40 til 45	0,42	0,21	1
	46 til 55	0,5	0,25	1
	56 til 65	0,6	0,3	1
	66 til 75	0,7	0,35	1
	76 til 85	0,8	0,4	1
	86 til 95	0,9	0,45	1
	96 til 105	1,0	0,5	1
	106 til 115	1,1	0,55	1
	116 til 125	1,2	0,6	1
	126 til 135	1,3	0,65	1
	136 til 145	1,4	0,7	1
	146 til 155	1,5	0,75	1
	156 til 160	1,6	0,8	1

^a Den samlede dosis (mg) er beregnet baseret på afrundet injektionsvolumen (ml)

- Brug tabel 14 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumen og antallet af hætteglas, der skal bruges til dosen på 0,06 mg/kg med TALVEY 2 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

Tabel 14: Dosis på 0,06 mg/kg: injektionsvolumener ved brug af TALVEY 2 mg/ml hætteglas

Dosis på 0,06 mg/kg	Kropsvægt (kg)	Samlet dosis ^a (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 1,5 ml)
		35 til 39	2,2	1,1
	40 til 45	2,6	1,3	1
	46 til 55	3	1,5	1
	56 til 65	3,6	1,8	2
	66 til 75	4,2	2,1	2
	76 til 85	4,8	2,4	2
	86 til 95	5,4	2,7	2
	96 til 105	6	3	2
	106 til 115	6,6	3,3	3
	116 til 125	7,2	3,6	3
	126 til 135	7,8	3,9	3
	136 til 145	8,4	4,2	3
	146 til 155	9	4,5	3
	156 til 160	9,6	4,8	4

^a Den samlede dosis (mg) er beregnet baseret på afrundet injektionsvolumen (ml)

- Brug tabel 15 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumen og antallet af hætteglas, der skal bruges til dosen på 0,4 mg/kg med TALVEY 40 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

Tabel 15: Dosis på 0,4 mg/kg: injektionsvolumener ved brug af TALVEY 40 mg/ml hætteglas

Dosis på 0,4 mg/kg	Kropsvægt (kg)	Samlet dosis^a (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 1,0 ml)
	35 til 39	14,8	0,37	1
	40 til 45	16	0,4	1
	46 til 55	20	0,5	1
	56 til 65	24	0,6	1
	66 til 75	28	0,7	1
	76 til 85	32	0,8	1
	86 til 95	36	0,9	1
	96 til 105	40	1	1
	106 til 115	44	1,1	2
	116 til 125	48	1,2	2
	126 til 135	52	1,3	2
	136 til 145	56	1,4	2
146 til 155	60	1,5	2	
156 til 160	64	1,6	2	

^a Den samlede dosis (mg) er beregnet baseret på afrundet injektionsvolumen (ml)

- Brug tabel 16 til at bestemme den samlede dosis, injektionsvolumen og antallet af hætteglas, der skal bruges til dosen på 0,8 mg/kg med TALVEY 40 mg/ml hætteglas, baseret på patientens faktiske kropsvægt.

Tabel 16: Dosis på 0,8 mg/kg: injektionsvolumener ved brug af TALVEY 40 mg/ml hætteglas

Dosis på 0,8 mg/kg	Kropsvægt (kg)	Samlet dosis^a (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Antal hætteglas (1 hætteglas = 1,0 ml)
	35 til 39	29,6	0,74	1
	40 til 45	34	0,85	1
	46 til 55	40	1	1
	56 til 65	48	1,2	2
	66 til 75	56	1,4	2
	76 til 85	64	1,6	2
	86 til 95	72	1,8	2
	96 til 105	80	2	2
	106 til 115	88	2,2	3
	116 til 125	96	2,4	3
	126 til 135	104	2,6	3
	136 til 145	112	2,8	3
146 til 155	120	3	3	
156 til 160	128	3,2	4	

^a Den samlede dosis (mg) er beregnet baseret på afrundet injektionsvolumen (ml)

- Kontrollér, at TALVEY injektionsvæske, opløsning er farveløs til lysegul. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, uigennemsigtig eller indeholder fremmedlegemer.
- Tag hætteglasset med den relevante TALVEY-styrke ud af køleskabet (2 °C – 8 °C), og lad det nå den omgivende temperatur (15 °C – 30 °C) i mindst 15 minutter. Undlad at opvarme TALVEY på nogen anden måde.
- Når hætteglasset har nået den omgivende temperatur, svinges det forsigtigt rundt i ca. 10 sekunder for at blande. Må ikke omrystes.
- Træk det nødvendige injektionsvolumen af TALVEY op fra hætteglasset/hætteglassene i en passende størrelse sprøjte ved hjælp af en overføringskanyle.
 - Hvert injektionsvolumen må ikke overstige 2,0 ml. Fordel doser, der kræver mere end 2,0 ml, ligeligt i flere sprøjter.
- TALVEY er kompatibelt med injektionskanyler i rustfrit stål og sprøjtemateriale af polypropylen eller polycarbonat.
- Udskift overføringskanylen med en passende størrelse injektionskanyle.
- Hvis den klargjorte sprøjte opbevares i køleskabet, skal opløsningen nå stuetemperatur, før den administreres.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. august 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.