

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TALVEY 2 mg/ml injektionsvätska, lösning
TALVEY 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TALVEY 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

En 1,5 ml injektionsflaska innehåller 3 mg talkvetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

En 1 ml injektionsflaska innehåller 40 mg talkvetamab (40 mg/ml).

Talkvetamab är en humaniserad IgG4-PAA (immunglobulin g4-prolin, alanin, alanin) bispecifik antikropp riktad mot GPRC5D (G-proteinkopplad receptorfamilj C, grupp 5, medlem D) och CD3-receptorer producerad i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Lösningen är färglös till ljusgul med pH 5,2 och osmolalitet 287–290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TALVEY är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst 3 tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med TALVEY ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

TALVEY ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och lämplig medicinsk utrustning för att behandla allvarliga reaktioner, inklusive cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och neurologisk toxicitet, inklusive immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).

Dosering

Läkemedel för premedicinering ska administreras före varje dos av TALVEY i upptrappningsfasen (se nedan).

TALVEY ska administreras subkutant varje eller varannan vecka enligt doseringsschemat i tabell 1. Hos patienter som får talkvetamab enligt doseringsschemat 0,4 mg/kg varje vecka och som har uppnått

adekvat klinisk respons, bekräftat vid minst två sjukdomsbedömningar i följd, kan byte till doseringsschemat 0,8 mg/kg varannan vecka övervägas.

Tabell 1: Rekommenderad dos TALVEY

Doseringschema	Fas	Dag	TALVEY-dos ^a
Veckovis dosering	Upptrappningsfas	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^b	0,4 mg/kg
	Behandlingsfas	En gång i veckan därefter ^c	0,4 mg/kg
Varannan vecka dosering	Upptrappningsfas	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
	Behandlingsfas	Därefter en gång varannan vecka ^c	0,8 mg/kg

^a Dosen är baserad på faktisk kroppsvikt och administreras subkutant.

^b Dosen kan administreras 2 till 4 dagar efter den föregående dosen eller upp till 7 dagar efter den föregående dosen för att låta biverkningar gå över.

^c Bibehåll minst 6 dagar mellan veckodoseerna och minst 12 dagar mellan doserna som ges varannan vecka.

Patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas för tecken och symtom på CRS och ICANS under 48 timmar efter administreringen av alla doserna under upptrappningsfasen av TALVEY (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Patienterna ska behandlas med TALVEY tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Premedicinering

Följande läkemedel för premedicinering måste administreras 1 till 3 timmar före varje dos TALVEY under upptrappningsfasen för att minska risken för CRS (se avsnitt 4.4).

- Kortikosteroid (oralt eller intravenöst dexametason 16 mg eller motsvarande)
- Antihistamin (oralt eller intravenöst difenhydramin 50 mg eller motsvarande)
- Antipyretika (oralt eller intravenöst paracetamol 650 mg till 1 000 mg eller motsvarande)

Läkemedel för premedicinering ska administreras före efterföljande doser till patienter som upprepar doser med TALVEY under upptrappningsfasen på grund av dosfördröjningar (se tabell 2) eller till patienter som fått CRS (se tabell 3).

Förebyggande av infektion

Innan behandling med TALVEY påbörjas ska profylax övervägas för att förebygga infektioner enligt klinikens lokala riktlinjer.

Dosfördröjningar

Om en dos av TALVEY fördröjs ska behandlingen återupptas enligt rekommendationerna i tabell 2 och dosering varje eller varannan vecka ska återupptas i enlighet med detta (se Dosering ovan). Läkemedel för premedicinering ska administreras före återinsättning av TALVEY och patienterna ska övervakas i enlighet med detta (se avsnitt 4.2).

Tabell 2: Rekommendationer för återinsättning av TALVEY efter dosfördröjning

Doseringschema	Senaste dosen som administrerades	Tid sedan senaste dosen administrerades	Rekommendation för TALVEY*
Veckovis dosering	0,01 mg/kg	Mer än 7 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 till 28 dagar	Upprepa 0,06 mg/kg
		Mer än 28 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 till 35 dagar	Upprepa 0,4 mg/kg
		36 till 56 dagar	Återinsätt med 0,06 mg/kg
		Mer än 56 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg
Varannan vecka dosering	0,01 mg/kg	Mer än 7 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 till 28 dagar	Upprepa 0,06 mg/kg
		Mer än 28 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 till 35 dagar	Upprepa 0,4 mg/kg
		36 till 56 dagar	Återinsätt med 0,06 mg/kg
		Mer än 56 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 till 35 dagar	Upprepa 0,8 mg/kg
		36 till 56 dagar	Återinsätt med 0,4 mg/kg
		Mer än 56 dagar	Återinsätt med 0,01 mg/kg

* Administrera läkemedel för premedicinering innan TALVEY återinsätts. Återuppta doseringen varje vecka eller varannan vecka (se avsnitt 4.2) på lämpligt sätt efter återinsättning av TALVEY.

Dosändringar vid biverkningar

Doserna kan behöva fördröjas för att hantera toxiciteter relaterade till TALVEY (se avsnitt 4.4). Se tabell 2 för rekommendationer om återinsättning av TALVEY efter dosfördröjning.

Se tabell 3 och 4 för rekommenderade åtgärder vid hantering av CRS och ICANS. Se tabell 6 för rekommenderade dosändringar vid andra biverkningar.

Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

CRS ska identifieras baserat på kliniska tecken och symtom (se avsnitt 4.4). Andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni ska utvärderas och behandlas. Om CRS misstänks ska inte TALVEY ges förrän CRS går tillbaka och hantering ska ske enligt rekommendationerna i tabell 3. Understödjande behandling för CRS ska ges, vilket kan innefatta intensivvård för allvarlig eller livshotande CRS. Laborietester för att övervaka disseminerad intravasal koagulation (DIC), hematologiska parametrar samt lung-, hjärt-, njur- och leverfunktion ska övervägas.

Tabell 3: Rekommendationer vid hantering av CRS

Grad av CRS ^a	TALVEY-åtgärder	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d	TALVEY ska inte ges förrän CRS har gått tillbaka. Administrera läkemedel för premedicinering före nästa dos av TALVEY.	Kan övervägas.	Ej relevant.

<p>Grad 2</p> <p>Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ med antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotoni som svarar på vätsketillförsel och inte kräver vasopressorer eller behov av syrgas via näskateter med lågt flöde^e eller indirekt inblåsning. 	<p>TALVEY ska inte ges förrän CRS har gått tillbaka.</p> <p>Administrera läkemedel för premedicinering före nästa dos av TALVEY.</p> <p>Övervaka patienten under 48 timmar efter nästa dos av TALVEY. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning för övervakning.</p>	<p>Administrera tocilizumab^c 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg).</p> <p>Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel.</p> <p>Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.</p>	<p>Om ingen förbättring ses inom 24 timmar efter insättning av tocilizumab, administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme.</p> <p>Fortsätt kortikosteroidbehandlingen tills CRS grad 1 eller lägre, minska därefter successivt under 3 dagar.</p>
<p>Grad 3</p> <p>Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ med antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotoni som kräver en vasopressor, med eller utan vasopressin, eller behov av syrgas via näskateter med högt flöde^e, ansiktsmask, icke-rebreather mask eller Venturi-mask. 	<p><u>Varaktighet < 48 timmar</u></p> <p>Enligt grad 2.</p> <p><u>Recidiverande eller varaktighet ≥ 48 timmar</u></p> <p>Sätt ut TALVEY permanent.</p>	<p>Administrera tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg).</p> <p>Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel.</p> <p>Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.</p>	<p>Om ingen förbättring ses, administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller dexametason (t.ex. 10 mg intravenöst var 6:e timme).</p> <p>Fortsätt kortikosteroidbehandlingen tills CRS grad 1 eller lägre, minska därefter successivt under 3 dagar.</p>
<p>Grad 4</p> <p>Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ med antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin) eller behov av syrgas med positivt tryck (t.ex. kontinuerligt positivt luftvägstryck [continuous positive airway pressure, CPAP], positivt luftvägstryck med två nivåer [bilevel positive airway pressure, BiPAP], intubering och mekanisk ventilation). 	<p>Sätt ut TALVEY permanent.</p>	<p>Administrera tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg).</p> <p>Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel.</p> <p>Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.</p>	<p>Som ovan eller administrera metylprednisolon 1 000 mg intravenöst dagligen under 3 dagar enligt läkarens bedömning.</p> <p>Om ingen förbättring sker eller om tillståndet försämras, överväg alternativa immunhämmande läkemedel^e.</p>

- ^a Baserat på ASTCT-gradering för CRS (Lee et al 2019).
^b Se förskrivningsinformationen för tocilizumab för mer information.
^c CRS som inte har svarat på åtgärderna behandlas enligt klinikens riktlinjer.
^d Kan tillskrivas CRS. Feber kanske inte alltid förekommer samtidigt med hypotoni eller hypoxi eftersom det kan maskeras av åtgärder såsom behandling med antipyretika eller anticytokin (t.ex. tocilizumab eller kortikosteroider).
^e Näskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min.

Neurologisk toxicitet, inklusive ICANS

Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska TALVEY inte ges och neurologisk utvärdering ska övervägas. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. Understödjande behandling ska ges, vilket kan innefatta intensivvård, för allvarlig eller livshotande ICANS (se avsnitt 4.4). Hanteringsrekommendationer för ICANS sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Rekommendationer vid hantering av ICANS

Grad av ICANS ^{a, b}	Samtidigt CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1 ICE ^c -poäng 7–9 eller nedsatt medvetandegrad ^d : vaknar spontant.	Hantering av CRS enligt tabell 3. Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk konsultation och utvärdering enligt läkarens bedömning.	Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk konsultation och utvärdering enligt läkarens bedömning.
	TALVEY ska inte ges förrän ICANS har gått tillbaka. Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.	
Grad 2 ICE ^c -poäng 3–6 eller nedsatt medvetandegrad ^d : vaknar av röst.	Administrera tocilizumab enligt tabell 3 för hantering av CRS. Om ingen förbättring ses efter insättning av tocilizumab, administrera 10 mg dexametason ^e intravenöst var 6:e timme, om inte andra kortikosteroider redan ges. Fortsätt använda dexametason tills ICANS har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.	Administrera 10 mg dexametason ^e intravenöst var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills det har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.
	TALVEY ska inte ges förrän ICANS har gått tillbaka. Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utredning efter behov. Övervaka patienten under 48 timmar efter nästa dos av TALVEY. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning för övervakning.	
Grad 3 ICE ^c -poäng 0–2 (Om ICE-poängen är 0 men patienten kan väckas (t.ex. vaken med global afasi) och kan utföra bedömning) eller nedsatt medvetandegrad ^d : vaknar endast av taktila stimuli	Administrera tocilizumab enligt tabell 3 för hantering av CRS. Administrera 10 mg dexametason ^e intravenöst med den första dosen av tocilizumab och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills ICANS har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.	Administrera 10 mg dexametason ^e intravenöst var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills det har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.

<p>eller anfall^d, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniskt krampanfall, fokalt eller generaliserat, som går över snabbt eller • icke-konvulsiva anfall på elektroencefalogram (EEG) som går över vid behandling <p>eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning^d.</p>	<p>Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utredning efter behov.</p> <p><u>Första förekomst:</u> TALVEY ska inte ges förrän ICANS har gått tillbaka.</p> <p>Övervaka patienten under 48 timmar efter nästa dos av TALVEY. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning för övervakning.</p> <p><u>Recidiverande:</u> Sätt ut TALVEY permanent.</p>	
<p>Grad 4</p> <p>ICE^c-poäng 0 (Patienten går inte att väcka och kan inte utföra ICE-bedömning)</p> <p>eller nedsatt medvetandegrad^d antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patienten går inte att väcka eller kräver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att vakna eller • stupor eller koma <p>eller anfall^d antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livshotande långvarigt krampanfall (> 5 minuter) eller • upprepade kliniska eller elektriska krampanfall utan återgång till baslinjen däremellan <p>eller motoriska fynd^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • djup fokalt motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares <p>eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem^d med tecken/symtom såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning eller • pares av kranialnerv VI eller • papillödem eller • Cushings triad. 	<p>Administrera tocilizumab enligt tabell 3 för hantering av CRS.</p> <p>Administrera 10 mg dexametason^e intravenöst och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills ICANS har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.</p> <p>Överväg alternativt att administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen med den första dosen tocilizumab och fortsätt administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen under 2 eller flera dagar.</p>	<p>Administrera 10 mg dexametason^e intravenöst och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills det har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.</p> <p>Överväg alternativt att administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen under 3 dagar. Hantera enligt ovan vid förbättring.</p>
	<p>Sätt ut TALVEY permanent.</p> <p>Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utredning efter behov.</p> <p>Vid förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem, följ lokala rutiner och riktlinjer.</p>	

^a Hantering bestäms av den allvarigaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^b Gradering av ICANS enligt ASTCT 2019.

^c Om patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av immuneffektorcell-associerad encefalopati (ICE), bedöm: **Orientering** (orienterad om år, månad, ort, sjukhus = 4 poäng), **Namngivning** (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng), **Följ uppmaningar** (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng), **Skriva** (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng) och **Uppmärksamhet** (räkna baklänges från 100 med total = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng.

^d Som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^e Alla hänvisningar till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.

Tabell 5: Rekommendationer för hantering av neurologisk toxicitet (exklusive ICANS)

Biverkning	Allvarlighetsgrad ^a	Åtgärder
Neurologisk toxicitet ^a (exklusive ICANS)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän symtom på neurologisk toxicitet går tillbaka eller stabiliseras.^b
	Grad 2 Grad 3 (Första förekomst)	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän symtom på neurologisk toxicitet förbättras till grad 1 eller lägre.^b Ge understödande behandling.
	Grad 3 (Recividerande) Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut TALVEY permanent. Ge understödande behandling som kan innefatta intensivvård.

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

^b Se tabell 2 för rekommendationer om återinsättning av TALVEY efter dosfördröjningar.

Övriga biverkningar

Rekommenderade dosändringar vid andra biverkningar finns i tabell 6.

Tabell 6: Rekommenderade dosändringar vid andra biverkningar

Biverkning	Allvarlighetsgrad	Dosändring
Allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4)	Alla grader	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY enligt dosuptrappningsschemat till patienter med aktiv infektion. Ge inte TALVEY i upptrappningsfasen förrän infektionen har gått tillbaka.
	Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY under behandlingsfasen förrän infektionen förbättras till grad 2 eller bättre.
Cytopenier (se avsnitt 4.4)	Absolut neutrofilantal under $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän det absoluta neutrofilantalet är $0,5 \times 10^9/l$ eller högre.
	Febril neutropeni	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän det absoluta neutrofilantalet är $1,0 \times 10^9/l$ eller högre och febern har gått tillbaka.
	Hemoglobin lägre än 80 g/l	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän hemoglobinet är 80 g/l eller högre.
	Trombocytantal lägre än $25 \times 10^9/l$ Trombocytantal mellan $25 \times 10^9/l$ och $50 \times 10^9/l$ med blödning	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän trombocytantalet är $25 \times 10^9/l$ eller högre och det inte finns några tecken på blödning.
Oral toxicitet, inklusive viktminskning (se avsnitt 4.4)	Toxicitet som inte svarar på understödande vård	<p>Avbryt TALVEY tills stabilisering eller förbättring uppnås och överväg återinsättning med ändrat schema enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> Om nuvarande dos är 0,4 mg/kg varje vecka, byt till 0,4 mg/kg varannan vecka. Om nuvarande dos är 0,8 mg/kg varannan vecka, byt till 0,8 mg/kg var fjärde vecka.
Hudreaktioner, inklusive nagelförändringar (se avsnitt 4.4)	Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän biverkningen har gått tillbaka till grad 1 eller baslinjen.
Andra icke-hematologiska biverkningar ^a (se avsnitt 4.8)	Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none"> Ge inte TALVEY förrän biverkningen har gått tillbaka till grad 1 eller baslinjen.

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

Särskilda populationer

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av TALVEY för behandling av multipelt myelom i den pediatrika populationen.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Begränsade eller inga data finns tillgängliga för patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

TALVEY är avsett för subkutan användning.

Den volym av TALVEY som krävs ska injiceras i den subkutana vävnaden i buken (föredraget injektionsställe). Alternativt kan TALVEY injiceras i den subkutana vävnaden på andra ställen (t.ex. lår). Om flera injektioner krävs ska det vara minst 2 cm mellan injektionsställena av TALVEY.

TALVEY får inte injiceras i tatueringar, ärr eller hudområden med rodnad, blåmärken, ömhet, förhårdnad eller hud som inte är intakt.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner, kan uppkomma hos patienter som får TALVEY (se avsnitt 4.8). Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypotoni, frossa, hypoxi, huvudvärk, takykardi och förhöjda transaminaser. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera hjärtdysfunktion, akut andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt och disseminerad intravasal koagulation (DIC).

Behandling med TALVEY ska initieras med doser i en upptrappningsfas och läkemedel för premedicinering (kortikosteroider, antihistaminer och antipyretika) ska administreras före varje dos av TALVEY i upptrappningsfasen för att minska risken för CRS. Patienter ska övervakas på lämpligt sätt efter administrering. Hos patienter som upplever CRS efter sin tidigare dos ska läkemedel för premedicinering administreras före nästa TALVEY-dos (se avsnitt 4.2).

Deltagare som upplevde CRS av grad 3 eller högre med någon tidigare T-cellsomdirigeringsbehandling uteslöts från kliniska studier. Det kan inte uteslutas att tidigare allvarligt CRS med chimär antigenreceptor (CAR) T-cellsbehandling eller andra T-celligagerare kan påverka säkerheten för TALVEY. De potentiella fördelarna med behandlingen ska noga vägas mot risken för neurologiska händelser och ökad försiktighet ska iaktas när TALVEY ges till dessa patienter.

Patienterna ska rådask att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS uppkommer. Vid första tecken på CRS ska patienten omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning och behandling med understödjande vård, tocilizumab och/eller kortikosteroider ska sättas in baserat på allvarlighetsgrad. Användning av myeloida tillväxtfaktorer, särskilt granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF), ska undvikas vid CRS. TALVEY ska inte ges förrän CRS har gått tillbaka (se avsnitt 4.2).

Neurologisk toxicitet, inklusive ICANS

Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, har uppkommit efter behandling med TALVEY (se avsnitt 4.8).

ICANS, inklusive dödliga reaktioner, har uppkommit efter behandling med TALVEY. Debuten av ICANS kan inträffa samtidigt med CRS, efter att CRS har gått tillbaka, eller i frånvaro av CRS. Kliniska tecken och symtom på ICANS kan inkludera, men är inte begränsade till, förvirringstillstånd, nedsatt medvetandegrad, desorientering, dåsighet, letargi och bradyfreni.

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på neurologiska toxiciteter och behandlas omgående. Patienterna ska rådask att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, uppkommer. Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska patienten omedelbart utvärderas och understödjande vård ges baserat på allvarlighetsgrad. Patienter som får ICANS av grad 2 eller högre ska instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas för tecken och symtom under 48 timmar efter nästa dos av TALVEY.

Vid ICANS och andra neurologiska toxiciteter ska TALVEY inte ges eller sättas ut baserat på allvarlighetsgrad och hanteringsrekommendationer ska följas enligt tabell 4 (se avsnitt 4.2).

Det finns inga uppgifter om användning av talkvetamab hos patienter med CNS-engagemang vid myelom eller andra kliniskt relevanta CNS-patologier då de uteslutits från studien på grund av den potentiella risken för ICANS.

På grund av risken för ICANS ska patienterna instrueras att inte köra bil eller använda maskiner under upptrappningsfasen och under 48 timmar efter avslutad upptrappningsfas samt i händelse av ny debut av neurologiska symtom tills symtomen gått tillbaka (se avsnitt 4.7).

Hantering av neurologiska toxiciteter

Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska neurologisk bedömning övervägas. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. TALVEY ska inte ges förrän biverkningen har gått tillbaka (se tabell 4). Intensivvård och understödjande behandling ska ges vid allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter.

Oral toxicitet

Orala toxiciteter, inklusive dysgeusi, muntorrhet, dysfagi och stomatit är mycket vanligt förekommande efter behandling med TALVEY (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på oral toxicitet. Patienter ska rådask att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på oral toxicitet uppkommer och understödjande vård ska ges. Understödjande vård kan inkludera salivstimulerande medel, munsköljning med steroider eller konsultation med en nutritionist. TALVEY ska avbrytas eller mindre frekvent dosering ska övervägas (se avsnitt 4.2).

Med tiden kan detta leda till betydande viktminskning (se avsnitt 4.8). Viktförändringar ska övervakas regelbundet under behandlingen. Kliniskt signifikant viktminskning ska utvärderas ytterligare. TALVEY ska avbrytas eller mindre frekvent dosering ska övervägas (se avsnitt 4.2).

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, har rapporterats hos patienter som fått TALVEY (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion före och under behandling med TALVEY och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktiska antimikrobiella läkemedel ska administreras enligt lokala riktlinjer. TALVEY ska inte administreras till patienter med aktiv allvarlig infektion. TALVEY ska avbrytas enligt anvisningarna (se avsnitt 4.2). Patienter ska uppmanas att uppsöka sjukvård vid tecken eller symtom som tyder på en infektion.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får TALVEY (se avsnitt 4.8). Immunglobulinnivåer ska övervakas under behandling med TALVEY. Intravenös eller subkutan immunglobulinbehandling användes för att behandla patienter med hypogammaglobulinemi. Patienter ska behandlas enligt klinikens lokala riktlinjer, inklusive försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotika- eller antiviral profylax och administrering av ersättningsterapi för immunglobulin.

Cytopenier

Behandlingsutlöst neutropeni av grad 3 eller 4, febril neutropeni och trombocytopeni har observerats hos patienter som fått TALVEY. En majoritet av cytopenierna uppkom under de första 8 till 10 veckorna. Fullständig blodstatus ska övervakas vid baslinjen och regelbundet under behandlingen. Understödjande vård ska ges enligt klinikens lokala riktlinjer. Patienter med neutropeni ska övervakas för tecken på infektion. TALVEY ska inte ges då det är motiverat (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner

TALVEY kan orsaka hudreaktioner inklusive hudutslag, makulopapulära utslag, erytem, erytematösa utslag, såväl som nagelförändringar (se avsnitt 4.8). Hudreaktioner, inklusive utslagsprogression, ska övervakas för tidig åtgärd och behandling med kortikosteroider. För utslag av grad 3 eller högre, eller förvärrad grad 1 eller 2, ska även orala steroider administreras. För hudreaktioner som inte är utslag kan dosjustering övervägas (se tabell 6).

Baserat på allvarlighetsgrad av hudreaktioner och nagelförändringar ska TALVEY inte ges och klinikens riktlinjer ska följas (se avsnitt 4.2).

Vacciner

Immunsvaret på vacciner kan försvagas vid behandling med TALVEY. Säkerheten för immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med TALVEY har inte studerats. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte under minst 4 veckor före behandlingsstart, under behandlingen och minst 4 veckor efter behandlingen.

För oväntad exponering under graviditet, se avsnitt 4.6.

Fertila kvinnor/preventivmedel

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska verifieras innan behandling med TALVEY påbörjas. Kvinnor som kan bli gravida ska använda effektivt preventivmedel under behandlingen och 3 månader efter den sista dosen av TALVEY (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Talkvetamab orsakar frisättning av cytokiner (se avsnitt 5.1) som kan hämma aktiviteten av cytokrom P450 (CYP)-enzymer, vilket potentiellt kan resultera i ökad exponering för CYP-substrat. Den högsta risken för läkemedelsinteraktion förväntas uppkomma från initiering av upptrappningsfasen med talkvetamab och upp till 9 dagar efter den första behandlingsdosen samt under och efter CRS (se avsnitt 4.4). Övervaka för toxicitet eller koncentrationer av läkemedel som är CYP-substrat (t.ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) där minimala koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar. Dosen av samtidiga läkemedel som är CYP-substrat (t.ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) ska justeras efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska bekräftas innan behandling med TALVEY påbörjas.

Kvinnor som kan bli gravida ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i 3 månader efter den sista dosen av TALVEY.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av TALVEY hos gravida kvinnor eller djurdata för att bedöma risken av att använda TALVEY vid graviditet. Det är känt att humant IgG passerar placentan efter graviditetens första trimester. Därför har talkvetamab potential att överföras från modern till det utvecklande fostret. Effekterna av TALVEY på det utvecklande fostret är okända. TALVEY rekommenderas inte till kvinnor som är gravida eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Om TALVEY tas under graviditet kan ett försvagat immunsvaret på vaccin förväntas hos det nyfödda barnet. Följaktligen ska vaccination av nyfödda med levande vacciner såsom BCG-vaccin skjutas upp 4 veckor.

Amning

Det är okänt om talkvetamab utsöndras i bröstmjolk från människa. Eftersom risken för allvarliga biverkningar hos ammade nyfödda/spädbarn är okänd för TALVEY ska patienter inte amma under behandling med TALVEY och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av talkvetamab på fertilitet. Effekterna av talkvetamab på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TALVEY har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för ICANS är patienter som får TALVEY i riskzonen för nedsatt medvetandegrad (se avsnitt 4.4). Patienter ska instrueras att undvika att framföra fordon eller använda maskiner under upptrappningsfasen och under 48 timmar efter avslutad upptrappningsfas (se avsnitt 4.2) samt tills symtomen har gått tillbaka i händelse av ny debut av några neurologiska symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var CRS (77 %), dysgeusi (72 %), hypogammaglobulinemi (67 %), nagelförändringar (56 %), muskuloskeletal smärta (48 %), anemi (47 %), hudsjukdom (43 %), trötthet (43 %), viktnedgång (40 %), utslag (39 %), muntorrhet (36 %), neutropeni (35 %), feber (33 %), xeros (32 %), trombocytopeni (30 %), övre luftvägsinfektion (29 %), lymfopeni (27 %), dysfagi (24 %), diarré (25 %), pruritus (23 %), hosta (23 %), smärta (22 %), minskad aptit (22 %) och huvudvärk (20 %).

Allvarliga biverkningar som rapporterats hos patienter inkluderar CRS (13 %), feber (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), covid-19 (3,2 %), bakteriell infektion (2,4 %), pneumoni (2,4 %), virusinfektion (2,4 %), neutropeni (2,1 %) och smärta (2,1 %).

De vanligast förekommande biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen var ICANS (1,1 %) och viktnedgång (0,9 %).

Tabell över biverkningar

Säkerheten för TALVEY utvärderades hos 339 vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, inklusive patienter som behandlats med TALVEY med den rekommenderade doseringsregimen med eller utan tidigare T-cellsomdirigeringsbehandling i MonumenTAL-1. Behandlingslängden hade en median på 7,4 (intervall: 0,0 till 32,9) månader.

Tabell 7 sammanfattar biverkningar rapporterade hos patienter som fick TALVEY. Säkerhetsdata för TALVEY blev också utvärderat i hela den behandlade populationen (N = 501) utan att några ytterligare biverkningar identifierades.

Biverkningar observerade i kliniska studier listas nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med TALVEY i MonumenTAL-1 (N = 339)

Organsystemklass Biverkning	Frekvenskategori	Alla grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infektioner och infestationer			
Bakteriell infektion*	Mycket vanliga	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Svampinfektion*	Mycket vanliga	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Covid-19**	Mycket vanliga	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Övre luftvägsinfektion*	Mycket vanliga	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis**	Vanliga	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumoni*	Vanliga	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virusinfektion*	Vanliga	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Blodet och lymfsystemet			
Neutropeni*	Mycket vanliga	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemi*	Mycket vanliga	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopeni	Mycket vanliga	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopeni	Mycket vanliga	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopeni	Mycket vanliga	62 (18 %)	38 (11 %)
Blödning ¹	Vanliga	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febril neutropeni	Vanliga	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Immunsystemsjukdomar			
Cytokinfrisättningssyndrom	Mycket vanliga	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinemi ²	Mycket vanliga	227 (67 %)	0

Metabolism och nutrition			
Minskad aptit	Mycket vanliga	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokalemi	Mycket vanliga	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatemi*	Mycket vanliga	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnesemi	Mycket vanliga	35 (11 %)	0
Centrala och perifera nervsystemet			
Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom*	Mycket vanliga	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopati ³	Mycket vanliga	36 (11 %)	0
Huvudvärk*	Mycket vanliga	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorisk dysfunktion ⁴	Mycket vanliga	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Yrsel*	Mycket vanliga	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensorisk neuropati ⁵	Mycket vanliga	34 (10 %)	0
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			
Hosta*	Mycket vanliga	78 (23 %)	0
Dyspné ^{6#}	Mycket vanliga	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Oral smärta*	Mycket vanliga	42 (12 %)	0
Magtarmkanalen			
Dysgeusi ^{†7}	Mycket vanliga	245 (72 %)	0
Muntorrhet [‡]	Mycket vanliga	122 (36 %)	0
Dysfagi	Mycket vanliga	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diarré	Mycket vanliga	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatit ⁸	Mycket vanliga	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Illamående	Mycket vanliga	64 (19 %)	0
Förstopning	Mycket vanliga	61 (18 %)	0
Buksmärta*	Mycket vanliga	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Kräkningar	Mycket vanliga	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			
Utslag*	Mycket vanliga	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Hudsjukdom*	Mycket vanliga	145 (43 %)	0
Xeros ⁹	Mycket vanliga	109 (32 %)	0
Klåda	Mycket vanliga	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Nagelförändringar*	Mycket vanliga	191 (56 %)	0
Alopeci	Vanliga	30 (9 %)	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Muskuloskeletal smärta*	Mycket vanliga	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe			
Trötthet*	Mycket vanliga	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Viktminskning	Mycket vanliga	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Feber*	Mycket vanliga	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Smärta*	Mycket vanliga	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Ödem ¹⁰	Mycket vanliga	59 (17 %)	0
Reaktion vid injektionsstället ¹¹	Mycket vanliga	45 (13 %)	0
Frossa	Mycket vanliga	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Utredningar			
Minskat fibrinogen	Mycket vanliga	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Förlängt aPTT	Mycket vanliga	49 (15 %)	0
Förhöjda transaminaser ¹²	Mycket vanliga	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Förhöjt INR	Mycket vanliga	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Mycket vanliga	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Biverkningarna har kodats enligt MedDRA-version 24.0.

† Enligt CTCAE v4.03 är maximal toxicitetsgrad för dysgeusi 2 och maximal toxicitetsgrad för muntorrhet är 3.

* Gruppterm

Omfattar dödliga utfall.

1 Blödning inkluderar: konjunktival blödning, epistaxis, hematom, hematuri, nedre gastrointestinal blödning, periorbital blödning, petekier, rektal blödning, subduralt hematom och vaginal blödning.

2 Hypogammaglobulinemi inkluderar: hypogammaglobulinemi och/eller deltagare med laboratorie-IgG-nivåer under 500 mg/dl efter behandling med talkvetamab.

3 Encefalopati inkluderar: agitation, amnesi, afasi, bradyfreni, förvirringstillstånd, delirium, desorientering, encefalopati, hallucinationer, letargi, nedsatt minnesfunktion, rastlöshet, sömnstörning och dåsighet.

4 Motorisk dysfunktion inkluderar: dysgrafi, dysfoni, gångstörningar, muskelpasmer, muskelsvaghet och tremor.

-
- ⁵ Sensorisk neuropati inkluderar: dysestesi, hypoestesi, oral hypoestesi, neuralgi, perifer sensorisk neuropati, ischias och vestibulär neuronit.
- ⁶ Dyspné inkluderar: akut andningsinsufficiens, dyspné, dyspné vid ansträngning, andningsinsufficiens och takypné.
- ⁷ Dysgeusi inkluderar: ageusi, dysgeusi, hypogeusi och smakstörning.
- ⁸ Stomatit inkluderar: keilit, glossit, glossodyn, munsår, munbesvär, oralt slemhinneerytem, smärtande mun, stomatit, svullen tunga, obehag i tungan, erytem i tungan, tungödem och sår på tunga.
- ⁹ Xeros inkluderar: torra ögon, torr hud och xeros.
- ¹⁰ Ödem inkluderar: vätskeretention, gingival svullnad, hypervolemi, ledsvullnad, läppsvullnad, ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem, perifer svullnad och svullnad.
- ¹¹ Reaktion på injektionsstället inkluderar: obehag vid injektionsstället, erytem på injektionsstället, blödning på injektionsstället, inflammation på injektionsstället, irritation på injektionsstället, plack på injektionsstället, klåda på injektionsstället, utslag på injektionsstället och reaktion på injektionsstället.
- ¹² Förhöjda transaminaser inkluderar: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas och förhöjda transaminaser.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfriättningsyndrom

I MonumentTAL-1 (N = 339) förekom CRS hos 77 % av patienterna. De flesta händelserna var av grad 1 eller 2 medan händelser av grad 3 uppkom hos 1,5 % av patienterna. Trettioprocent (31 %) av patienterna drabbades av mer än en CRS-händelse. De flesta av händelserna uppkom under upptrappningsfasen efter dosen 0,01 mg/kg (29 %), dosen 0,06 mg/kg (44 %), dosen 0,3 mg/kg (för patienter som fick dosering varannan vecka, 33 %) eller den initiala behandlingsdosen (0,4 mg/kg [30 %] eller 0,8 mg/kg [12 %]). Mindre än 4 % av CRS-händelserna uppkom från vecka 5 och framåt. Alla händelser var av grad 1. Mediantiden till debut av CRS var 27 timmar från den sista dosen, 91 % av händelserna uppkom inom 48 timmar från den sista dosen med en medianvaraktighet på 17 timmar. Tocilizumab, kortikosteroider och tocilizumab i kombination med kortikosteroider användes för att behandla CRS hos 39 %, 5 % respektive 3,5 % av CRS-händelserna. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber (76 %), hypotoni (15 %), frossa (12 %), hypoxi (7 %), huvudvärk (4,7 %), takykardi (5 %) och förhöjda transaminaser (aspartataminotransferas [1,5 %] och alaninaminotransferas [0,9 %]).

Neurologiska toxiciteter

I MonumentTAL-1 (N = 339) rapporterades händelser av neurologisk toxicitet hos 29 % av patienterna som fick TALVEY. Händelser av neurologisk toxicitet var av grad 1 (17 %), grad 2 (11 %), grad 3 (2,3 %) eller grad 4 (0,3 %). Den vanligast rapporterade händelsen med neurologisk toxicitet var huvudvärk (9 %).

ICANS samlades endast in för fas 2 i MonumentTAL-1. Av de 265 patienterna i fas 2 förekom ICANS hos 9,8 % (n = 26) av patienterna. De flesta händelserna var av grad 1 eller 2, medan händelser av grad 3 och 4 förekom hos 2,3 % av patienterna. De vanligaste kliniska manifestationerna av ICANS som rapporterades var förvirringstillstånd (3,8 %), desorientering (1,9 %), dåsighet (1,9 %) och nedsatt medvetandegrad (1,9 %). Sextioåtta procent (68 %) inträffade samtidigt med CRS (under eller inom 7 dagar efter att CRS hade gått tillbaka). Mer än en ICANS-händelse förekom hos tre procent (3 %) av patienterna. Dessutom rapporterades en dödlig ICANS-händelse i MonumentTAL-1. De flesta av patienterna upplevde ICANS under upptrappningsfasen efter dosen på 0,01 mg/kg, dosen på 0,06 mg/kg eller den initiala behandlingsdosen (0,4 mg/kg och 0,8 mg/kg) (3 % vardera). Mediantiden till debut av ICANS var 28 timmar från den sista dosen, 68 % av händelserna började inom 48 timmar från den sista dosen, 32 % av händelserna uppkom efter 48 timmar och ICANS hade en medianvaraktighet på 9 timmar.

Oral toxicitet

I MonumentTAL-1 (N = 339) upplevde sjuttioåtta procent (78 %) av patienterna händelser av grad 1 eller 2, medan händelser av grad 3 förekom hos 2 % av patienterna. Händelser med oral toxicitet, inkluderande dysgeusi, muntorrhet, dysfagi och stomatit, rapporterades.

Allvarliga infektioner

I MonumentTAL-1 (N = 339) förekom infektioner av grad 3 eller grad 4 hos 19 % av patienterna. Dödliga infektioner förekom hos 1,5 % av patienterna – lunginflammation från covid-19, sepsis orsakad av svamp, infektion och septisk chock. Den vanligast rapporterade (≥ 2 %) infektionen av

grad 3 eller 4 var pneumoni. Febril neutropeni observerades hos 1 % av patienterna, varav 1,2 % upplevde allvarlig febril neutropeni. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Hypogammaglobulinemi

IgG-värden efter baslinjen på mindre än 500 mg/dl i överensstämmelse med hypogammaglobulinemi har rapporterats hos 64 % av patienterna som behandlats med talkvetamab med ett doseringsschema på 0,4 mg/kg varje vecka, 66 % av patienterna med ett doseringsschema på 0,8 mg/kg varannan vecka och hos 71 % av patienterna som tidigare fått T-cellsomdirigeringsbehandling (se avsnitt 4.4).

Hudreaktioner

I MonumenTAL-1 (N = 339) var de flesta fallen av hudutslag av grad 1 eller 2, medan hudutslag av grad 3 förekom hos 3,5 % av patienterna. Mediantiden till debut från den första behandlingsdosen för hudutslag var 22 dagar. Majoriteten av hudtoxiciteter utan hudutslag var av grad 1 eller 2, medan klåda av grad 3 förekom hos 0,3 % av patienterna. Nagelförändringar förekom hos 56 % av patienterna och var av grad 1 eller 2. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Den maximalt tolererade dosen av talkvetamab har inte fastställts. I kliniska studier har doser på upp till 1,2 mg/kg en gång varannan vecka och 1,6 mg en gång varje månad administrerats.

Behandling

Vid en eventuell överdosering ska patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: ännu ej fastställt

Verkningsmekanism

Talkvetamab är en immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4 PAA)-bispecifik antikropp riktad mot GPRC5D och CD3-receptorn på T-celler.

Talkvetamab främjar förstärkt T-cellsmedierad cytotoxicitet genom rekrytering av T-celler som uttrycker CD3 till celler som uttrycker GPRC5D. Detta leder till T-cellsaktivering och efterföljande lysning av celler som uttrycker GPRC5D, vilket medieras av utsöndrat perforin och olika granzymmer lagrade i de sekretoriska vesiklarna i cytotoxiska T-celler. Baserat på uttrycket av GPRC5D på

plasmaceller med minimalt eller inget uttryck detekterat på B-celler och B-cellsprekursorer riktar talkvetamab in sig särskilt på multipelt myelom-celler.

Farmakodynamisk effekt

Inom den första månaden av behandling med talkvetamab observerades aktivering och omfördelning av T-celler och induktion av serumcytokiner.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av TALVEY som monoterapi utvärderades hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i den enarmade, öppna, multicenterstudien MonumentAL-1. Studien inkluderade patienter som tidigare fått minst tre behandlingar, inklusive en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en monoklonal anti-CD38-antikropp. Studien uteslöt patienter som hade fått T-cellsomdirigeringsbehandling inom 3 månader, tidigare CRS av grad 3 eller högre relaterad till någon T-cellsomdirigeringsbehandling, en allogen stamcellstransplantation under de senaste 6 månaderna, autolog stamcellstransplantation inom 3 månader, stroke eller anfall inom de senaste 6 månaderna, CNS-engagemang eller kliniska tecken på meningealt engagemang av multipelt myelom, plasmacellsleukemi, aktiv eller dokumenterad historik av autoimmun sjukdom, med undantag för vitiligo, utläkt atopisk dermatit under barndomen, POEMS-syndrom, AL-amyloidos och tidigare Graves sjukdom som var eutyreoid baserat på kliniska symtom och laborietester. Patienterna fick TALVEY 0,4 mg/kg subkutant varje vecka, efter två upptrappningsdoser (0,01 och 0,06 mg/kg) under den första veckan av behandlingen, eller TALVEY 0,8 mg/kg subkutant varannan vecka, efter tre upptrappningsdoser (0,01, 0,06 och 0,3 mg/kg), tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade. Patienterna lades in på sjukhus för övervakning under minst 48 timmar efter varje dos av TALVEY under upptrappningsfasen.

Av 143 patienter som behandlades med TALVEY 0,4 mg/kg varje vecka och som inte hade exponerats för tidigare T-cellsomdirigeringsbehandling var medianåldern 67 (intervall: 46 till 86) år, 55 % var män, 90 % var vita och 8 % var svarta eller afroamerikaner. Patienterna hade fått i median 5 (intervall: 2 till 13) tidigare behandlingar och 78 % av patienterna hade tidigare fått autolog stamcellstransplantation (ASCT). Nittiofyra procent (94 %) av patienterna var refraktära mot sin senaste behandling och 74 % var refraktära mot en proteasomhämmare, immunmodulerande medel och anti-CD38-antikropp. Av de 132 patienterna för vilka cytogenetiska data fanns tillgängliga vid baslinjen förekom cytogenetiska högriskfaktorer (förekomst av t(4:14), t(14:16) och/eller del(17p)) hos 31 % av patienterna. Tjugotre procent (23 %) av patienterna hade extramedullära plasmacytom.

Av 145 patienter som behandlades med TALVEY 0,8 mg/kg varannan vecka och som inte hade exponerats för tidigare T-cellsomdirigeringsbehandling var medianåldern 67 (intervall: 38 till 84) år, 57 % var män, 86 % var vita och 6 % var svarta eller afroamerikaner. Patienterna hade fått i median 5 (intervall: 2 till 17) tidigare behandlingar och 79 % av patienterna hade tidigare fått autolog stamcellstransplantation (ASCT). Nittiofyra procent (94 %) av patienterna var refraktära mot sin senaste behandling och 69 % var refraktära mot en proteasomhämmare, immunmodulerande medel och anti-CD38-antikropp. Av de 128 patienter för vilka cytogenetiska data fanns tillgängliga vid baslinjen förekom cytogenetiska högriskfaktorer (förekomst av t(4:14), t(14:16) och/eller del(17p)) hos 29 % av patienterna. Tjugosex procent (26 %) av patienterna hade extramedullära plasmacytom.

Effektresultaten var baserade på total responsfrekvens (Overall Response Rate, ORR) som fastställdes enligt den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC) med hjälp av kriterierna från International Myeloma Working Group (IMWG). Mediantiden för uppföljningen av patienterna som fick TALVEY 0,4 mg/kg varje vecka var 18,8 månader. Uppskattningsvis 51,5 % av patienterna med behandlings svar fortsatte att svara på behandlingen i minst 9 månader.

Tabell 8: Effekresultat för MMY1001 (MonumenTAL-1) hos patienter som fick TALVEY 0,4 mg/kg varje vecka

	0,4 mg/kg varje vecka^a (N = 143)
Total responsfrekvens (ORR = sCR + CR + VGPR + PR)	106 (74,1 %)
95 % KI (%)	(66,1; 81,1)
Stringent komplett respons (sCR)	23,8 %
Komplett respons (CR)	9,8 %
Mycket bra partiell respons (VGPR)	25,9 %
Partiell respons (PR)	14,7 %
Responslängd (DOR)	
Antal med respons	106
Median DOR (95 % KI) (månader)	9,5 (6,7; 13,3)
Tid till första respons	
Antal med respons	106
Median (intervall) (månader)	1,2 (0,2; 10,9)
Frekvens MRD-negativitet^a	
Frekvens MRD-negativitet hos alla behandlade patienter, n (%)	44 (30,8 %)
95 % KI (%)	(23,3; 39,0)
Frekvens MRD-negativitet ^b hos patienter som uppnådde CR eller sCR	
Antal patienter med CR eller bättre	N = 48
Frekvens MRD-negativitet, n (%)	26 (54,2 %)
95 % KI (%)	(39,2; 68,6)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal residualsjukdom (minimal residual disease)

^a Frekvens MRD-negativitet definieras som andelen deltagare som uppnådde MRD-negativ status (vid 10^{-5}) vid någon tidpunkt efter initial dos och före progressiv sjukdom (PD) eller efterföljande myelombehandling.

^b Endast MRD-bedömningar (10^{-5} teströskel) inom 3 månader efter uppnådd CR/sCR fram till dödsfall/progression/efterföljande behandling (uteslutande) beaktas.

Mediantiden för uppföljningen av patienterna som fick TALVEY 0,8 mg/kg varannan vecka var 12,7 månader. Uppskattningsvis 76,3 % av patienterna med behandlings svar fortsatte att svara på behandlingen i minst 9 månader.

Tabell 9: Effekresultat för MMY1001 (MonumenTAL-1) hos patienter som fick TALVEY 0,8 mg/kg varannan vecka

	0,8 mg/kg varannan vecka^a (N = 145)
Total responsfrekvens (ORR = sCR + CR + VGPR + PR)	104 (71,7 %)
95 % KI (%)	(63,7; 78,9)
Stringent komplett respons (sCR)	29,7 %
Komplett respons (CR)	9,0 %
Mycket bra partiell respons (VGPR)	22,1 %
Partiell respons (PR)	11,0 %
Responslängd (DOR)	
Antal med respons	104
Median DOR (95 % KI) (månader)	NE (13,0; NE)
Tid till första respons	
Antal med respons	104
Median (intervall) (månader)	1,3 (0,2; 9,2)
Frekvens MRD-negativitet^a	
Frekvens MRD-negativitet hos alla behandlade patienter, n (%)	43 (29,7 %)
95 % KI (%)	(22,4; 37,8)
Frekvens MRD-negativitet ^b hos patienter som uppnådde CR eller sCR	
Antal patienter med CR eller bättre	N = 56
Frekvens MRD-negativitet, n (%)	24 (42,9 %)
95 % KI (%)	(29,7; 56,8)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal residualljukdom (minimal residual disease), NE = kan inte uppskattas

^a Frekvens MRD-negativitet definieras som andelen deltagare som uppnådde MRD-negativ status (vid 10^{-5}) vid någon tidpunkt efter initial dos och före progressiv sjukdom (PD) eller efterföljande myelombehandling.

^b Endast MRD-bedömningar (10^{-5} testtröskel) inom 3 månader efter uppnådd CR/sCR fram till dödsfall/progression/efterföljande behandling (uteslutande) beaktas.

ORR-resultaten var konsekventa i alla förspecificerade undergrupper, inklusive antal tidigare behandlingslinjer, refraktoritet mot tidigare behandling och cytogenetisk risk vid baslinjen.

Immunogenicitet

I MonumenTAL-1 utvärderades 328 patienter som behandlades med subkutan talkvetamab som monoterapi med 0,4 mg/kg varje vecka eller 0,8 mg/kg varannan vecka, med eller utan föregående T-cellsomdirigeringsbehandling, med avseende på antikroppar mot talkvetamab. Efter behandling med 0,4 mg/kg varje vecka eller 0,8 mg/kg varannan vecka utvecklade 106 av 328 patienter (32,3 %) anti-talkvetamab-antikroppar.

Det begränsade antalet patienter som var positiva för anti-talkvetamab-antikroppar (ADA) och bristen på information om neutraliserande ADA utesluter en definitiv slutsats om effekten av neutraliserande ADA på kliniska parametrar.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TALVEY för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

0,4 mg/kg dos varje vecka

Talkvetamab uppvisade näst intill dosproportionell farmakokinetik efter subkutan administrering över ett dosintervall på 0,005 till 0,8 mg/kg varje vecka (0,0125 till 2 gånger den rekommenderade dosen på 0,4 mg/kg varje vecka). Den genomsnittliga ackumuleringskvoten mellan 1:a och 7:e dosen av talkvetamab på 0,4 mg/kg som gavs varje vecka var 3,9-faldig och 4,5-faldig för C_{max} respektive AUC_{tau} .

Farmakokinetiska parametrar för talkvetamab efter den 1:a och 7:e rekommenderade dosen på 0,4 mg/kg varje vecka visas i tabell 10.

Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar för talkvetamab efter den första och sjunde rekommenderade dosen (0,4 mg/kg) som gavs varje vecka till patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i MonumenTAL-1

Farmakokinetiska parametrar	1:a dosen på 0,4 mg/kg	7:e dosen på 0,4 mg/kg
T_{max} (dagar)	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·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = tid för att uppnå C_{max} , C_{max} = maximal observerad serumkoncentration av talkvetamab, C_{trough} = observerad serumkoncentration av talkvetamab före nästa dos, AUC_{tau} = area under koncentration-tidskurvan över doseringsintervallet varje vecka. Data presenteras som medelvärde ± standardavvikelse med undantag för T_{max} som presenteras som median (minimum, maximum).

0,8 mg/kg dos varannan vecka

Talkvetamab uppvisade näst intill dosproportionell farmakokinetik efter subkutan administrering över ett dosintervall från 0,8 mg/kg till 1,2 mg/kg varannan vecka (1,0 till 1,5 gånger den rekommenderade dosen på 0,8 mg/kg varannan vecka). Den genomsnittliga ackumuleringskvoten mellan 1:a och 5:e dosen av talkvetamab på 0,8 mg/kg som gavs varannan vecka var 2,3-faldig och 2,2-faldig för C_{max} respektive AUC_{tau} .

Farmakokinetiska parametrar för talkvetamab efter den 1:a och 5:e rekommenderade underhållsdosen på 0,8 mg/kg varannan vecka visas i tabell 11.

Tabell 11: Farmakokinetiska parametrar för talkvetamab efter den första och femte rekommenderade dosen (0,8 mg/kg) som gavs varannan vecka till patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i MonumenTAL-1

Farmakokinetiska parametrar	1:a dosen på 0,8 mg/kg	5:e dosen på 0,8 mg/kg
T_{max} (dagar)	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·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = tid för att uppnå C_{max} , C_{max} = maximal observerad serumkoncentration av talkvetamab, C_{trough} = observerad serumkoncentration av talkvetamab före nästa dos, AUC_{tau} = area under koncentration-tidskurvan över doseringsintervallet varannan vecka. Data presenteras som medelvärde ± standardavvikelse med undantag för T_{max} som presenteras som median (minimum, maximum).

Absorption

Baserat på den farmakokinetiska populationsmodellen var det typiska värdet för biotillgängligheten av talkvetamab 62 % för subkutan administrering i förhållande till intravenös dosering.

Vid 0,4 mg/kg dosregim varje vecka var medianen (intervallet) T_{max} för talkvetamab efter den 1:a och 7:e behandlingsdosen 3 (1 till 8) dagar respektive 2 (1 till 6) dagar.

Vid 0,8 mg/kg dosregim varannan vecka var medianen (intervallet) T_{max} för talkvetamab efter den 1:a och 5:e behandlingsdosen 3 (2 till 14) dagar respektive 3 (1 till 8) dagar.

Distribution

Baserat på den farmakokinetiska populationsmodellen var den typiska distributionsvolymen 4,3 l (22 % CV [variationskoefficient]) för det centrala kompartimentet och 5,8 l (83 % CV) för det perifera kompartimentet.

Eliminering

Talkvetamab uppvisade både linjär tidsberoende och tidsberoende clearance. Baserat på den farmakokinetiska populationsmodellen och post hoc-parametrarna för deltagare som får subkutana doser (N = 392) är medianen för total clearance 1,64 l/dag vid initial behandling och 0,80 l/dag vid steady state. Tidsberoende clearance svarade för 48,8 % av total clearance vid initial behandling och minskade sedan exponentiellt till < 5 % omkring vecka 16. Koncentration-tidsprofilen vid vecka 16 skulle nå 90 % av steady state-koncentrationen för både dosen 0,4 mg/kg varje vecka och dosen 0,8 mg/kg varannan vecka. Medianhalveringstiden i terminal fas var 7,56 dagar vid initial behandling och 12,2 dagar vid steady state.

Särskilda populationer

Den farmakokinetiska analysen inkluderar 86 % vita (n = 424), 9 % svarta (n = 43), 2,2 % asiatiska (n = 11) och 2,8 % övriga (n = 14). Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ras eller

etnicitet, kön och kroppsvikt (intervall: 40 till 143 kg) inga kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken för talkvetamab.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för TALVEY hos pediatrika patienter 17 år och yngre har inte undersökts.

Äldre

Resultat av populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att åldern (33 till 86 år) inte påverkade farmakokinetiken för talkvetamab. Endast begränsade data för patienter ≥ 85 år var tillgängliga (se tabell 12).

Tabell 12: Andel äldre deltagare i de farmakokinetiska studierna av talkvetamab

	Ålder 65–74 år (antal äldre deltagare/totalt antal)	Ålder 75–84 år (antal äldre deltagare/totalt antal)	Ålder 85+ år (antal äldre deltagare/totalt antal)
Farmakokinetiska studier	181/492	73/492	1/492

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av talkvetamab har utförts med patienter som har nedsatt njurfunktion. Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser indikerar att lindrigt ($60 \text{ ml/min} \leq$ absolut glomerulär filtrationshastighet [GFR] $< 90 \text{ ml/min}$) eller måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq$ absolut GFR $< 60 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion inte signifikant påverkar farmakokinetiken för talkvetamab. Inga data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av talkvetamab har utförts med patienter som har nedsatt leverfunktion. Med NCI-klassificeringen, indikerar resultat från populationsfarmakokinetiska analyser att lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger övre normalgränsen [ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] eller totalt bilirubin \leq ULN och ASAT $>$ ULN) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för talkvetamab. Begränsade data ($n = 2$) finns tillgängliga för deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion, medan data saknas för deltagare med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En surrogatmolekyl tolererades väl i allmänna toxicitetsstudier på cynomolgusapor men resultaten av dessa studier utförda med normala friska apor har begränsat överföringsvärde för patienter med multipelt myelom.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Inga djurstudier har utförts för att bedöma karcinogenicitet eller genotoxisk potential för talkvetamab.

Reproduktionstoxikologi och fertilitet

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekten av talkvetamab på reproduktion och fosterutveckling. Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av talkvetamab på fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

EDTA dinatriumedetat (dihydrat)

Ättiksyra, koncentrerad
Polysorbat 20
Natriumacetattrihydrat
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

18 månader

Förberedd spruta

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i upp till 24 timmar vid 2 °C – 8 °C följt av upp till 24 timmar vid temperaturer på 15 °C – 30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsförhållandena före användning på användarens ansvar och är normalt inte längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, såvida inte beredningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kassera om den förvarats i mer än 24 timmar i kylskåp eller mer än 24 timmar i rumstemperatur.

Den förberedda sprutan ska förvaras i skydd mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

TALVEY 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

1,5 ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med en elastomerpropp och en aluminiumförsegling med ett ljusgrönt snäpplock innehållande 3 mg talkvetamab.

Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

TALVEY 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

1 ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med en elastomerpropp och en aluminiumförsegling med ett violett snäpplock innehållande 40 mg talkvetamab.

Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TALVEYs injektionsflaskor levereras som bruksfärdig injektionsvätska, lösning som inte behöver spädas före administrering.

TALVEYs injektionsflaskor med olika koncentrationer ska inte kombineras för att uppnå behandlingsdosen.

Aseptisk teknik ska användas för att bereda och administrera TALVEY.

Beredning av TALVEY

- Se följande referenstabeller för beredning av TALVEY
 - Använd tabell 13 för att fastställa totaldos, injektionsvolym och antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för dosen 0,01 mg/kg vid användning av TALVEY 2 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 13: 0,01 mg/kg dos: injektionsvolym vid användning av TALVEY 2 mg/ml injektionsflaska

	Kroppsvikt (kg)	Totaldos ^a (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 1,5 ml)
	0,01 mg/kg dos	35 till 39	0,38	0,19
40 till 45		0,42	0,21	1
46 till 55		0,5	0,25	1
56 till 65		0,6	0,3	1
66 till 75		0,7	0,35	1
76 till 85		0,8	0,4	1
86 till 95		0,9	0,45	1
96 till 105		1,0	0,5	1
106 till 115		1,1	0,55	1
116 till 125		1,2	0,6	1
126 till 135		1,3	0,65	1
136 till 145		1,4	0,7	1
146 till 155		1,5	0,75	1
156 till 160		1,6	0,8	1

^a Totaldosen (mg) beräknas baserat på den avrundade injektionsvolymen (ml)

- Använd tabell 14 för att fastställa totaldos, injektionsvolym och antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för dosen 0,06 mg/kg vid användning av TALVEY 2 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 14: 0,06 mg/kg dos: injektionsvolym vid användning av TALVEY 2 mg/ml injektionsflaska

	Kroppsvikt (kg)	Totaldos ^a (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 1,5 ml)
	0,06 mg/kg dos	35 till 39	2,2	1,1
40 till 45		2,6	1,3	1
46 till 55		3	1,5	1
56 till 65		3,6	1,8	2
66 till 75		4,2	2,1	2
76 till 85		4,8	2,4	2
86 till 95		5,4	2,7	2
96 till 105		6	3	2
106 till 115		6,6	3,3	3
116 till 125		7,2	3,6	3
126 till 135		7,8	3,9	3
136 till 145		8,4	4,2	3
146 till 155		9	4,5	3
156 till 160		9,6	4,8	4

^a Totaldosen (mg) beräknas baserat på den avrundade injektionsvolymen (ml)

- Använd tabell 15 för att fastställa totaldos, injektionsvolym och antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för dosen 0,4 mg/kg vid användning av TALVEY 40 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 15: 0,4 mg/kg dos: injektionsvolym vid användning av TALVEY 40 mg/ml injektionsflaska

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

^a Totaldosen (mg) beräknas baserat på den avrundade injektionsvolymen (ml)

- Använd tabell 16 för att fastställa totaldos, injektionsvolym och antal injektionsflaskor som krävs baserat på patientens faktiska kroppsvikt för dosen 0,8 mg/kg vid användning av TALVEY 40 mg/ml injektionsflaska.

Tabell 16: 0,8 mg/kg dos: injektionsvolym vid användning av TALVEY 40 mg/ml injektionsflaska

0,8 mg/kg dos	Kroppsvikt (kg)	Totaldos ^a (mg)	Injektionsvolym (ml)	Antal injektionsflaskor (1 injektionsflaska = 1,0 ml)
		35 till 39	29,6	0,74
	40 till 45	34	0,85	1
	46 till 55	40	1	1
	56 till 65	48	1,2	2
	66 till 75	56	1,4	2
	76 till 85	64	1,6	2
	86 till 95	72	1,8	2
	96 till 105	80	2	2
	106 till 115	88	2,2	3
	116 till 125	96	2,4	3
	126 till 135	104	2,6	3
	136 till 145	112	2,8	3
	146 till 155	120	3	3
	156 till 160	128	3,2	4

^a Totaldosen (mg) beräknas baserat på den avrundade injektionsvolymen (ml)

- Kontrollera att TALVEY injektionsvätska, lösning är färglös till ljusgul. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.
- Ta ut en injektionsflaska TALVEY med lämplig styrka från kylskåpet (2 °C – 8 °C) och låt den uppnå rumstemperatur (15 °C – 30 °C) under minst 15 minuter. Värm inte upp injektionsflaskan med TALVEY på något annat sätt.
- När den har uppnått rumstemperatur, snurra försiktigt runt injektionsflaskan under cirka 10 sekunder för att blanda innehållet. Skaka inte.
- Dra upp den injektionsvolym av TALVEY som krävs från injektionsflaskan/-flaskorna i en spruta av lämplig storlek med hjälp av en överföringskanyl.
 - Injektionsvolymen ska inte överstiga 2,0 ml. Dela upp doser som kräver mer än 2,0 ml i lika stora delar i flera sprutor.
- TALVEY är kompatibel med injektionsnålar av rostfritt stål och sprutmateriell av polypropen eller polykarbonat.
- Byt ut överföringskanylen till en injektionsnål av lämplig storlek.
- Om den förberedda sprutan förvaras i kylskåp, låt lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 augusti 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.