

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TALVEY 2 mg/ml injektioneste, liuos
TALVEY 40 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

TALVEY 2 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi 1,5 ml:n injektioampulli sisältää 3 mg talketamabia (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi 1 ml:n injektioampulli sisältää 40 mg talketamabia (40 mg/ml).

Talketamabi on kaksoisspesifinen, humanisoitu IgG4-PAA (immunoglobuliini G4 proliini, alaniini, alaniini) -vasta-aine, joka kohdentuu GPRC5D (*G protein-coupled receptor family C group 5 member D*) -reseptoriin ja CD3-reseptoreihin ja joka tuotetaan rekombinantti-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista ja sen pH on 5,2 ja osmolaliteetti on 287–290 mosm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TALVEY on tarkoitettu monoterapiana relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien immunomodulaatiivista ainetta, proteasomin estäjää ja CD38:n vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

TALVEY-hoidon tulee aloittaa ja sitä tulee valvoa lääkäri, jolla on kokemusta multipelin myelooman hoidosta.

TALVEY-hoidon antavilla terveydenhuollon ammattilaisilla pitää olla riittävä lääketieteellinen koulutus ja käytössä asianmukaiset hoitovälineet vaikea-asteisten reaktioiden, kuten sytokiinioreyhtymän ja neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), hoitoon.

Annostus

Hoito-ohjelman asteittain suurennettavilla annoksilla toteutettavassa nostovaiheessa pitää antaa esilääkitys ennen jokaista TALVEY-annosta (ks. jäljempänä).

TALVEY pitää antaa ihon alle viikoittain tai joka toinen viikko taulukon 1 mukaisena hoito-ohjelmana. Jos potilas on saanut talketamabia hoito-ohjelmana 0,4 mg/kg viikoittain ja saanut riittävän kliinisen vasteen, joka on varmistettu vähintään kahdella peräkkäisellä sairauden arviointikerralla, voidaan harkita siirtymistä hoito-ohjelmaan 0,8 mg/kg joka toinen viikko.

Taulukko 1. Suositeltu TALVEY-annos

Hoito-ohjelma	Vaihe	Päivä	TALVEY-annos ^a
Hoito-ohjelma: anto viikoittain	Nostovaihe	1. päivä	0,01 mg/kg
		3. päivä ^b	0,06 mg/kg
		5. päivä ^b	0,4 mg/kg
	Hoitovaihe	Sen jälkeen kerran viikossa ^c	0,4 mg/kg
Hoito-ohjelma: anto joka toinen viikko	Nostovaihe	1. päivä	0,01 mg/kg
		3. päivä ^b	0,06 mg/kg
		5. päivä ^b	0,4 mg/kg
		7. päivä ^b	0,8 mg/kg
	Hoitovaihe	Sen jälkeen kerran joka toinen viikko ^c	0,8 mg/kg

^a Perustuu todelliseen painoon ja annetaan ihon alle.

^b Annos voidaan antaa 2–4 päivää edellisen annoksen jälkeen ja voidaan antaa enintään 7 päivää edellisen annoksen jälkeen, jotta haittavaikutukset ehtivät hävitä.

^c Viikoittaisten annosten välillä on oltava vähintään 6 päivää ja joka toinen viikko annettavien annosten välillä on oltava vähintään 12 päivää.

Potilaita pitää neuvoa olemaan terveydenhoitoyksikön läheisyydessä ja potilasta on seurattava sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten havaitsemiseksi 48 tunnin ajan kaikkien nostovaiheeseen kuuluvien TALVEY-annosten jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Potilaan TALVEY-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Esilääkitys

Seuraava esilääkitys on annettava sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi 1–3 tuntia ennen jokaista nostovaiheen TALVEY-annosta (ks. kohta 4.4):

- kortikosteroidia (16 mg deksametasonia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa hoitoa)
- antihistamiinia (50 mg difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa hoitoa)
- kuumetta alentavaa lääkettä (650–1 000 mg parasetamolia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa hoitoa).

Esilääkitys pitää antaa ennen seuraavia annoksia potilaille, jotka saavat uudelleen nostovaiheen TALVEY-annoksia annoksen viivästymisen vuoksi (ks. taulukko 2) tai joille on ilmaantunut sytokiinioireyhtymä (ks. taulukko 3).

Infektioiden estohoito

Ennen TALVEY-hoidon aloittamista on harkittava infektioiden ehkäisemiseksi estolääkitystä paikallisen hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.

Annoksen viivästyminen

Jos TALVEY-annos viivästyy, hoito pitää aloittaa uudelleen taulukon 2 suositusten mukaisesti ja antoa jatketaan vastaavasti viikoittain tai joka toinen viikko (ks. edellä Annostus). Esilääkitys pitää antaa ennen TALVEY-hoidon jatkamista ja potilaita pitää seurata vastaavasti (ks. kohta 4.2).

Taulukko 2. Suositukset TALVEY-hoidon jatkamiseen annoksen viivästyttä

Hoito-ohjelma	Viimeinen annettu annos	Viimeisen annoksen antamisesta kulunut aika	TALVEY-hoitoa koskeva suositus*
Hoito-ohjelma: anto viikoittain	0,01 mg/kg	Yli 7 päivää	Jatka annoksella 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8–28 päivää	Toista annos 0,06 mg/kg
		Yli 28 päivää	Jatka annoksella 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8–35 päivää	Toista annos 0,4 mg/kg
		36–56 päivää	Jatka annoksella 0,06 mg/kg
Yli 56 päivää		Jatka annoksella 0,01 mg/kg	
Hoito-ohjelma: anto joka toinen viikko	0,01 mg/kg	Yli 7 päivää	Jatka annoksella 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8–28 päivää	Toista annos 0,06 mg/kg
		Yli 28 päivää	Jatka annoksella 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8–35 päivää	Toista annos 0,4 mg/kg
		36–56 päivää	Jatka annoksella 0,06 mg/kg
		Yli 56 päivää	Jatka annoksella 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14–35 päivää	Toista annos 0,8 mg/kg
		36–56 päivää	Jatka annoksella 0,4 mg/kg
Yli 56 päivää		Jatka annoksella 0,01 mg/kg	

* Anna esilääkitys ennen TALVEY-hoidon jatkamista. Palaa TALVEY-hoidon jatkamisen jälkeen vastaavasti antoväliin viikoittain tai joka toinen viikko (ks. kohta 4.2).

Annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Annoksen antamista voi olla tarpeen siirtää myöhemmäksi TALVEY-valmisteeseen liittyvän toksisuuden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4). Suositukset hoidon jatkamiseen TALVEY-annoksen myöhemmäksi siirtämisen jälkeen ovat taulukossa 2.

Suosittelut toimenpiteet sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän hoitoon ovat taulukoissa 3 ja 4. Suositellut annosmuutokset muiden haittavaikutusten yhteydessä ovat taulukossa 6.

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymä pitää tunnistaa kliinisen oirekuvan perusteella (ks. kohta 4.4). Kuumeen, hypoksian ja hypotension muut syyt pitää tutkia ja hoitaa. Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, TALVEY-hoitoa pitää siirtää, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää; sytokiinioireyhtymä hoidetaan taulukon 3 suositusten mukaisesti. Sytokiinioireyhtymään pitää antaa tukihoitoa, joka voi vaikeasteisen tai henkeä uhkaavan sytokiinioireyhtymän yhteydessä tarkoittaa tehohoitoa. Laboratoriotutkimuksia pitää harkita disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation varalta sekä hematologisten parametrien ja keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan seuraamiseksi.

Taulukko 3. Suositukset sytokiinioireyhtymän hoitoon

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	TALVEY-hoitoa koskevat toimenpiteet	Tosilitsumabi ^b	Kortikosteroidit ^c
1. aste Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^d	Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää. Anna esilääkitys ennen seuraavaa TALVEY-annosta.	Voidaan harkita.	Ei oleellinen.

<p>2. aste</p> <p>Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ ja joko</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotensio, joka korjautuu nestehoidolla eikä vaadi vasopressoreita, tai happihoidon tarve pienivirtauksisilla happiviiksillä^e tai blow-by-menetelmällä. 	<p>Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää.</p> <p>Anna esilääkitys ennen seuraavaa TALVEY-annosta.</p> <p>Seuraa potilaan vointia seuraavan TALVEY-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta olemaan seurannan aikana terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.</p>	<p>Anna 8 mg/kg tosilitsumabia^c laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg).</p> <p>Jos potilas ei vastaa laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen, toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarpeen mukaan.</p> <p>Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta.</p>	<p>Ellei paranemista ilmene 24 tunnin kuluessa tosilitsumabihoidon antamisen aloittamisesta, anna 1 mg/kg metyyliiprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai 10 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1. aste, ja lopeta sen jälkeen hoito vähentämällä lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.</p>
<p>3. aste</p> <p>Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ ja joko</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, tai happihoidon tarve suurivirtauksisilla happiviiksillä^e, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla. 	<p><u>Kesto < 48 tuntia</u></p> <p>2. asteen mukaisesti</p> <p><u>Toistuva tai kesto ≥ 48 tuntia</u></p> <p>Lopeta TALVEY-hoito pysyvästi.</p>	<p>Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg).</p> <p>Jos potilas ei vastaa laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen, toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarpeen mukaan.</p> <p>Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta.</p>	<p>Ellei paranemista ilmene, anna laskimoon 1 mg/kg metyyliiprednisolonia kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).</p> <p>Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1. aste, ja lopeta sen jälkeen hoito vähentämällä lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.</p>
<p>4. aste</p> <p>Ruumiinlämpö $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ ja joko</p> <ul style="list-style-type: none"> hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), tai ylipainehengityshoidon tarve (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito) 	<p>Lopeta TALVEY-hoito pysyvästi.</p>	<p>Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg).</p> <p>Jos potilas ei vastaa laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen, toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarpeen mukaan.</p> <p>Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta.</p>	<p>Kuten edellä tai anna 1 000 mg metyyliiprednisolonia päivässä laskimoon 3 päivän ajan lääkärin harkinnan mukaan.</p> <p>Ellei paranemista ilmene tai tila huononee, harkitse vaihtoehtoisia immunosuppressantteja^c.</p>

^a Perustuu sytokiinioireyhtymän ASTCT-luokitukseen (Lee et al 2019).

^b Ks. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista.

^c Hoida hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.

^d Liittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai kortikosteroidit) voivat peittää sen.

^e Pienivirtauksiset happiviikset $\leq 6\text{ l/min}$ ja suurivirtauksiset happiviikset $> 6\text{ l/min}$.

Neurologinen toksisuus, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä

TALVEY-hoitoa pitää siirtää neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmetessä, ja neurologista tutkimusta pitää harkita. Neurologisten oireiden muut syyt pitää sulkea pois. ICANS-oireyhtymään pitää antaa tukihoitoa, joka voi vaikea-asteisen tai henkeä uhkaavan ICANS-oireyhtymän yhteydessä tarkoittaa tehohoitoa (ks. kohta 4.4). ICANS-oireyhtymän hoitosuositukset ovat tiivistelmänä taulukossa 4.

Taulukko 4. Suositukset ICANS-oireyhtymän hoitoon

ICANS-oireyhtymän vaikeusaste^{a,b}	Samanaikainen sytokiinioireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää
1. aste ICE ^c -pisteet 7–9 tai alentunut tajunnantaso ^d : herää spontaanisti.	Sytokiinioireyhtymän hoito taulukon 3 mukaisesti. Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologista konsultaatiota ja tutkimusta lääkärin harkinnan mukaan.	Seuraa neurologisia oireita ja harkitse neurologista konsultaatiota ja tutkimusta lääkärin harkinnan mukaan.
	Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää. Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia).	
2. aste ICE ^c -pisteet 3–6 tai alentunut tajunnantaso ^d : herää puhuteltaessa.	Anna tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukon 3 mukaisesti. Ellei paranemista ilmene tosilitsumabihoidon aloituksen jälkeen, anna 10 mg deksametasonia ^e laskimoon 6 tunnin välein, jos potilas ei käytä jo ennestään muuta kortikosteroidilääkitystä. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.	Anna 10 mg deksametasonia ^e laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.
	Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää. Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia). Harkitse tarvittaessa neurologista konsultaatiota ja muiden erikoislääkärien tekemiä lisätutkimuksia. Seuraa potilaan vointia seuraavan TALVEY-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta olemaan seurannan aikana terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.	
3. aste ICE ^c -pisteet 0–2 (Jos ICE-pisteet ovat 0, mutta potilas on heräteltävissä [esim. hereillä ja globaali afasia] ja arvioitavissa) tai alentunut tajunnantaso ^d : herää vain kosketuksesta tai kouristuskohtauksia ^d joko	Anna tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukon 3 mukaisesti. Anna 10 mg deksametasonia ^e laskimoon ensimmäisen tosilitsumabiannoksen yhteydessä ja toista annos 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.	Anna 10 mg deksametasonia ^e laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.

<ul style="list-style-type: none"> • mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti tai • EEG:ssä (aivosähköutkimuksessa) näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla <p>tai kohonnut kallonsisäinen paine: neurokuvantamisessa^d näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus.</p>	<p>Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetamia). Harkitse tarvittaessa neurologista konsultaatiota ja muiden erikoislääkärin tekemiä lisätutkimuksia.</p> <p><u>Ensimmäinen ilmaantumiskerta:</u> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää.</p> <p>Seuraa potilaan vointia seuraavan TALVEY-annoksen jälkeisten 48 tunnin ajan. Ohjeista potilasta olemaan seurannan aikana terveydenhoitoyksikön läheisyydessä.</p> <p><u>Toistuva:</u> Lopeta TALVEY-hoito pysyvästi.</p>	
<p>4. aste</p> <p>ICE^c-pisteet 0 (potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä)</p> <p>tai alentunut tajunnantaso^d joko</p> <ul style="list-style-type: none"> • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma <p>tai kouristuskohtauksia^d joko</p> <ul style="list-style-type: none"> • henkeä uhkaava pitkäkestoinen kouristus (> 5 minuuttia) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä 	<p>Anna tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukon 3 mukaisesti.</p> <p>Anna 10 mg deksametasonia^e laskimoon, ja anna 6 tunnin välein uusi annos. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.</p> <p>Harkitse vaihtoehtoisesti metyyliiprednisolonin antoa laskimoon annoksena 1 000 mg/vrk ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa, ja jatka metyyliiprednisolonin antoa laskimoon annoksena 1 000 mg/vrk vielä vähintään 2 päivän ajan.</p>	<p>Anna 10 mg deksametasonia^e laskimoon, ja anna 6 tunnin välein uusi annos. Jatka deksametasonihoitoa, kunnes vaikeusaste lievenee 1. asteeseen tai lievemmäksi, ja lopeta hoito sitten annosta vähitellen pienentämällä.</p> <p>Harkitse vaihtoehtoisesti metyyliiprednisolonin antoa laskimoon annoksena 1 000 mg/vrk 3 päivän ajan; jos paranemista tapahtuu, hoida kuten edellä.</p>
<p>tai motorisia löydöksiä^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi <p>tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus^d, johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti tai • kuudennen aivohermon halvaus tai • papilledema tai • Cushingin triadi. 	<p>Lopeta TALVEY-hoito pysyvästi.</p> <p>Harkitse kouristuskohtausten estohoitoon ei-sedatoivia kouristuksia estäviä lääkevalmisteita (esim. levetirasetamia). Harkitse tarvittaessa neurologista konsultaatiota ja muiden erikoislääkärin tekemiä lisätutkimuksia.</p> <p>Jos potilaalla on kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus, ks. hoito hoitoyksikön toimintaohjeiden mukaisesti.</p>	

- a Hoito määräytyy sellaisen vaikeimman tapahtuman mukaan, jolle ei ole muuta syytä.
- b ICANS-oireyhtymän ASTCT 2019 -luokitus.
- c Jos potilas on heräteltävissä ja ICE (immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia [Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy]) -arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: **Orientoituminen** (orientoitunut vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan = 4 pistettä); **Nimeäminen** (nimeää 3 esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); **Käskyjen noudattaminen** (esim. "Näytä minulle 2 sormea" tai "Sulje silmäsi ja työnnä kielesi ulos suusta" = 1 piste); **Kirjoittaminen** (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen) = 1 piste; ja **Tarkkaavuus** (laske sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein = 1 piste). Jos potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (4. asteen ICANS-oireyhtymä) = 0 pistettä.
- d Ei ole muuta syytä.
- e Kaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset koskevat deksametasonia tai vastaavaa.

Taulukko 5. Suositukset neurologisen toksisuuden (ICANS-oireyhtymä pois lukien) hoitoon

Haittavaikutus	Vaikeusaste ^a	Toimenpiteet
Neurologinen toksisuus ^a (ICANS-oireyhtymä pois lukien)	1. aste	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes neurologisen toksisuuden oireet häviävät tai stabiloituvat.^b
	2. aste	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes neurologisen toksisuuden oireet lievenevät 1. asteeseen tai lievemmiksi.^b Anna tukihoidoa.
	3. aste (1. ilmenemiskerta)	
	3. aste (uusiutunut)	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta TALVEY-hoito pysyvästi.
4. aste	<ul style="list-style-type: none"> Anna tukihoidoa, joka voi käsittää tehohoidon. 	

^a Perustuu haittavaikutuksia koskeviin NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteereihin, versio 4.03.

^b Ks. taulukosta 2 suositukset TALVEY-hoidon jatkamiseen annoksen viivästytyä.

Muut haittavaikutukset

Suosittelut annosmuutokset muiden haittavaikutusten yhteydessä esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Suositellut annosmuutokset muiden haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Annosmuutos
Vakavat infektiot (ks. kohta 4.4)	Kaikki vaikeusasteet	<ul style="list-style-type: none"> Potilaille, joilla on aktiivinen infektio, ei saa antaa nostovaiheen TALVEY-annosta. Siirrä TALVEY-hoitoa nostovaiheessa, kunnes infektio paranee.
	3.–4. aste	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa hoitovaiheessa, kunnes infektio lievenee 2. asteeseen tai lievemmäksi.
Sytopeniat (ks. kohta 4.4)	Absoluuttinen neutrofiilimäärä alle $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on $0,5 \times 10^9/l$ tai suurempi.
	Kuumeinen neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on $1,0 \times 10^9/l$ tai suurempi ja kuume on hävinnyt.
	Hemoglobiinipitoisuus alle 80 g/l	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes hemoglobiinipitoisuus on 80 g/l tai suurempi.
	Trombosyttimäärä alle 25 000 solua/mikrol Trombosyttimäärä 25 000–50 000 solua/mikrol ja verenvuotoja	<ul style="list-style-type: none"> Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes trombosyttimäärä on 25 000 solua/mikrol tai suurempi eikä verenvuotoja havaita.
Suun toksisuus, mukaan lukien painon lasku (ks. kohta 4.4)	Toksisuus ei reagoi tukihoidon	<p>Keskeytä TALVEY-hoito, kunnes tilanne stabiloituu tai paranee, ja harkitse hoidon jatkamista muutetulla hoito-ohjelmalla seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> jos parhaillaan käytettävä annos on 0,4 mg/kg viikoittain, siirry annokseen 0,4 mg/kg joka toinen viikko jos parhaillaan käytettävä annos on 0,8 mg/kg joka toinen viikko, siirry annokseen 0,8 mg/kg joka neljäs viikko.

Ihoreaktiot, mukaan lukien kynsien häiriöt (ks. kohta 4.4)	3.–4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes haittavaikutus lievenee 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen.
Muut ei-hematologiset haittavaikutukset ^a (ks. kohta 4.8)	3.–4. aste	<ul style="list-style-type: none"> • Siirrä TALVEY-hoitoa, kunnes haittavaikutus lievenee 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen.

^a Perustuu haittavaikutuksia koskeviin NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteereihin, versio 4.03.

Erietyiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää TALVEY-valmistetta pediatrisille potilaille multipelin myelooman hoitoon.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2). Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän tai ei lainkaan tietoja.

Antotapa

TALVEY annetaan ihon alle.

Tarvittava TALVEY-tilavuus injisoidaan vatsan (suositeltu injektio kohta) ihonalaiskudokseen. TALVEY voidaan vaihtoehtoisesti injisoida muiden kohtien (esim. reiden) ihonalaiskudokseen. Jos tarvitaan useita injektioita, TALVEY-injektiot pitää antaa vähintään 2 cm:n etäisyydelle toisistaan.

TALVEY-valmistetta ei saa injisoida tatuointeihin, arpiin eikä alueille, joiden ihossa on punoitusta, mustelma, aritusta, kovettuma tai joilla iho ei ole ehjä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Sytokiinioireyhtymä

TALVEY-hoitoa saaville potilaille voi ilmaantua sytokiinioireyhtymä, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia reaktioita (ks. kohta 4.8). Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. kuume, hypotensio, vilunväreet, hypoksia, päänsärky, takykardia ja kohonneet transaminaasit. Sytokiinioireyhtymän mahdollisesti henkeä uhkaavia komplikaatioita voivat olla sydämen toimintahäiriö, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), neurologinen toksisuus,

munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta ja disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC-oireyhtymä).

TALVEY-hoito pitää aloittaa hoito-ohjelman nostovaiheen mukaisesti, ja ennen hoito-ohjelman nostovaiheen kutakin TALVEY-annosta pitää antaa sytokiinioireyhtymän riskin vähentämiseksi esilääkitys (kortikosteroideja, antihistamiinia ja kuumetta alentavia lääkkeitä). Potilaita pitää seurata vastaavasti valmisteen annon jälkeen. Potilaille, joille on edellisen annoksen jälkeen ilmaantunut sytokiinioireyhtymä, pitää antaa esilääkitys ennen seuraavaa TALVEY-annosta (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois tutkittavat, joilla oli jonkin aiemman T-soluja uudelleenkohdentavan hoidon yhteydessä ilmennyt 3. asteen tai vaikeampi sytokiinioireyhtymä. Ei voida sulkea pois, että CAR-T-soluhoidon tai muun T-soluja kytkevän lääkevalmisteen käytössä ilmennyt aiempi vaikea-asteinen sytokiinioireyhtymä saattaa vaikuttaa TALVEY-hoidon turvallisuuteen. Hoidon mahdolliset hyödyt pitää arvioida tarkoin neurologisten tapahtumien riskiin nähden, ja TALVEY-valmisteen annossa näille potilaille pitää olla tavanomaista varovaisempi.

Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos heille ilmaantuu sytokiinioireyhtymän oireita ja löydöksiä. Potilas pitää heti sytokiinioireyhtymän ensimmäisten merkkien ilmetessä tutkia sairaalahoidon tarpeen suhteen ja tukihoido, tosilitsumabi- ja/tai kortikosteroidihoito pitää aloittaa vaikeusasteen perusteella. Myeloisten kasvutekijöiden, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijöiden (GM-CSF) käyttöä pitää välttää sytokiinioireyhtymän aikana. TALVEY-hoitoa pitää siirtää, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää (ks. kohta 4.2).

Neurologinen toksisuus, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä

TALVEY-hoidon jälkeen on ilmennyt vakavaa tai henkeä uhkaavaa neurologista toksisuutta, mukaan lukien ICANS-oireyhtymä (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) (ks. kohta 4.8).

TALVEY-hoidon jälkeen on esiintynyt ICANS-oireyhtymää, mukaan lukien kuolemaan johtaneita reaktioita. ICANS-oireyhtymä voi alkaa samaan aikaan sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän häviämisen jälkeen tai ilman sytokiinioireyhtymää. ICANS-oireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. sekavuustila, alentunut tajunnantaso, desorientaatio, uneliaisuus, letargia ja bradyfrenia.

Potilaita pitää seurata neurologisen toksisuuden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja heille on annettava hoitoa viipymättä. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos heille ilmaantuu neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, oireita ja löydöksiä. Potilaat on tutkittava heti neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmaantuessa ja heille on annettava tukihoidoa vaikeusasteen mukaisesti. Potilaita, joille on ilmaantunut 2. asteen tai vaikeampiasteinen ICANS-oireyhtymä, pitää seuraavan TALVEY-annoksen jälkeen neuvoa olemaan terveydenhoitoyksikön läheisyydessä, ja heitä on seurattava 48 tunnin ajan oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

ICANS-oireyhtymän ja muun neurologisen toksisuuden yhteydessä TALVEY-hoitoa on vaikeusasteen perusteella siirrettävä tai hoito on lopetettava, ja taulukossa 4 mainittuja hoitosuosituksia pitää noudattaa (ks. kohta 4.2).

Talketabin käytöstä potilaille, joilla myelooma on levinnyt keskushermostoon tai joilla on muita kliinisesti oleellisia keskushermoston sairauksia, ei ole tietoja, koska heidät suljettiin pois tutkimuksesta ICANS-oireyhtymän mahdollisen riskin vuoksi.

Potilaita on ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi neuvottava olemaan ajamatta ajoneuvoa ja käyttämättä koneita hoito-ohjelman nostovaiheen aikana ja 48 tunnin ajan hoito-ohjelman nostovaiheen päättymisen jälkeen sekä silloin, jos ilmaantuu uusia neurologisia oireita, kunnes oireet häviävät (ks. kohta 4.7).

Neurologisen toksisuuden hoito

Neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten merkkien ilmetessä pitää harkita neurologista tutkimusta. Neurologisten oireiden muut syyt pitää sulkea pois. TALVEY-hoitoa pitää siirtää, kunnes haittavaikutus häviää (ks. taulukko 4). Vaikea-asteiseen tai henkeä uhkaavaan neurologiseen toksisuuteen pitää antaa tehohoitoa ja tukihoitoa.

Suun toksisuus

TALVEY-hoidon jälkeen on esiintynyt hyvin yleisesti suun toksisuutta, mukaan lukien makuhäiriöitä, suun kuivumista, nielemishäiriöitä ja suutulehdusta (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata suun toksisuuden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin hoitoon, jos heille ilmaantuu suun toksisuuden oireita tai löydöksiä, ja heille pitää antaa tukihoitoa. Tukihoito voi käsittää syljeneritystä stimuloivia aineita, steroidipurskutteluluosta tai ravitsemusasiantuntijan konsultoinnin. TALVEY-hoito pitää keskeyttää tai valmisteen antovälin pidentämistä pitää harkita (ks. kohta 4.2).

Ajan mittaan voi ilmetä huomattavaa painon laskua (ks. kohta 4.8). Painon muutoksia pitää seurata säännöllisesti hoidon aikana. Kliinisesti merkittävä painon lasku edellyttää jatkotutkimuksia. TALVEY-hoito pitää keskeyttää tai valmisteen antovälin pidentämistä pitää harkita (ks. kohta 4.2).

Vakavat infektiot

TALVEY-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia infektoita, mukaan lukien henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita infektoita (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata infektion oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ennen TALVEY-hoitoa ja sen aikana, ja infektiot pitää hoitaa asianmukaisesti. Mikrobilääkkeitä on annettava estolääkityksenä paikallisten ohjeistojen mukaisesti. TALVEY-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen vakava infektio. TALVEY-hoitoa pitää siirtää siten kuin on aiheellista (ks. kohta 4.2). Potilaita pitää kehottaa hakeutumaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä.

Hypogammaglobulinemia

TALVEY-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8). Immunoglobuliinipitoisuutta pitää seurata TALVEY-hoidon aikana. Hypogammaglobulinemiapotilaita hoidettiin laskimoon tai ihon alle annettavalla immunoglobuliinihoidolla. Potilaita pitää hoitaa paikallisten hoitoyksikön ohjeistojen mukaisesti, mukaan lukien infektoita koskevat varotoimet, antibiootti- ja viruslääke-estohoito sekä immunoglobuliinikorvaushoito.

Sytopeniat

TALVEY-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu hoidon aikana 3. tai 4. asteen neutropeniaa, kuumeista neutropeniaa ja trombositopeniaa. Valtaosa sytopenioista ilmeni ensimmäisten 8–10 viikon aikana. Täydellistä verenkuvaa pitää seurata lähtötilanteessa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Tukihoitoa pitää antaa paikallisten hoitoyksikön ohjeistojen mukaisesti. Neutropeenisiä potilaita pitää seurata infektion oireiden havaitsemiseksi. TALVEY-hoitoa pitää siirtää siten kuin se on aiheellista (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

TALVEY-valmiste voi aiheuttaa ihoreaktioita, mukaan lukien ihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa, eryteemaa, erytematoottista ihottumaa sekä kynsihäiriöitä (ks. kohta 4.8). Ihoreaktioita, mukaan lukien ihottuman pahenemista, pitää seurata, jotta ne voidaan hoitaa varhaisvaiheessa ja jotta ne voidaan hoitaa kortikosteroideilla. 3. asteen tai vaikeampiasteisten tai pahenevien 1. tai 2. asteen ihottumien hoitoon voidaan antaa myös suun kautta otettavia steroideja. Muunlaisissa ihoreaktioissa kuin ihottumissa voidaan harkita annosmuutosta (ks. taulukko 6).

Ihoreaktioiden ja kynsihäiriöiden ilmetessä TALVEY-hoitoa pitää siirtää vaikeusasteen perusteella, ja hoitoyksikön ohjeistoja pitää noudattaa (ks. kohta 4.2).

Rokotteet

Immuunivaste rokotteisiin voi olla heikentynyt TALVEY-hoidon aikana. Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla aikaansaadun immunisaation turvallisuutta TALVEY-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei ole suositeltavaa vähintään 4 viikkoon ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana eikä vähintään 4 viikkoon hoidon jälkeen. Odottamaton altistus raskauden aikana, ks. kohta 4.6.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa raskausstatus ennen TALVEY-hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen TALVEY-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Talketamabi aiheuttaa sytokiinien vapautumista (ks. kohta 5.1), mikä saattaa suppressoida sytokromi P450 (CYP) -entsyymien aktiivisuutta ja siten mahdollisesti lisätä altistusta CYP:n substraateille. Yhteisvaikutusten riski on oletettavasti suurin talketamabin hoito-ohjelman nostovaiheen aloittamisesta siihen saakka, kun ensimmäisestä hoitoannoksesta on kulunut enintään 9 päivää, sekä sytokiinioireyhtymän aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Seuraa potilasta toksisuuden havaitsemiseksi tai sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta, jotka ovat CYP:n (esim. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substraatteja, joiden vähäiset pitoisuusmuutokset voivat johtaa vakaviin haittavaikutuksiin. Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden, jotka ovat CYP:n (esim. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) substraatteja, annosta pitää tarvittaessa muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisille

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa raskausstatus ennen TALVEY-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen TALVEY-annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja TALVEY-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille eikä eläimiä koskevia tietoja TALVEY-valmisteesta raskaudelle aiheutuvan riskin arvioimiseksi. Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Sen vuoksi talketamabi voi siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. TALVEY-valmisteen vaikutuksia kehittyvään sikiöön ei tunneta. TALVEY-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä niiden naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Jos TALVEY-valmistetta käytetään raskauden aikana, vastasyntyneen immuunivaste rokotteisiin voi olla heikentynyt. Näin ollen vastasyntyneen rokottamista eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla, kuten BCG-rokotteella, pitää siirtää 4 viikon ikään saakka.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö talketamabi ihmisen rintamaitoon. Koska TALVEY-valmisteen mahdollisia vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille vauvoille ei tunneta, potilaiden ei pidä imettää TALVEY-hoidon aikana eikä vähintään 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Talketamabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Talketamabin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole selvitetty eläinkokeiden avulla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

TALVEY-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

TALVEY-hoitoa saavilla potilailla on ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi alentuneen tajunnantason riski (ks. kohta 4.4). Potilaita pitää neuvoa välttämään ajoneuvon ajamista ja koneiden käyttämistä hoito-ohjelman nostovaiheen aikana ja 48 tunnin ajan hoito-ohjelman nostovaiheen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.2) sekä silloin, jos ilmaantuu uusia neurologisia oireita, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (77 %), makuhäiriö (72 %), hypogammaglobulinemia (67 %), kynsien häiriö (56 %), luuston ja lihasten kipu (48 %), anemia (47 %), ihohäiriö (43 %), uupumus (43 %), painon lasku (40 %), ihottuma (39 %), suun kuivuminen (36 %), neutropenia (35 %), kuume (33 %), kseroosi (32 %), trombosytopenia (30 %), ylähengitysteiden infektio (29 %), lymfopenia (27 %), nielemishäiriö (24 %), ripuli (25 %), kutina (23 %), yskä (23 %), kipu (22 %), heikentynyt ruokahalu (22 %) ja päänsärky (20 %).

Potilailla raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (13 %), kuume (5 %), ICANS-oireyhtymä (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19-koronavirusinfektio (3,2 %), bakteeri-infektio (2,4 %), keuhkokuume (2,4 %), virusinfektio (2,4 %), neutropenia (2,1 %) ja kipu (2,1 %).

Yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat ICANS-oireyhtymä (1,1 %) ja painon lasku (0,9 %).

Haittavaikutustaulukko

TALVEY-valmisteen turvallisuutta arvioitiin MonumenTAL-1-tutkimuksessa 339:llä relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavalla aikuispotilaalla. Mukana oli potilaita, jotka saivat TALVEY-hoitoa suositeltuna hoito-ohjelman ilman aiempaa T-soluja uudelleenkohdentavaa hoitoa sekä potilaita, jotka olivat saaneet aiemmin tällaista hoitoa. Hoidon keston mediaani oli 7,4 (vaihteluväli: 0,0–32,9) kuukautta.

Taulukossa 7 esitetään yhteenveto TALVEY-hoitoa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista. TALVEY-valmisteen turvallisuutta arvioitiin myös koko hoitoa saaneessa potilasjoukossa (N = 501), eikä muita haittavaikutuksia tunnistettu.

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset luetaan jäljempänä esiintyvyyden luokittain. Esiintyvyyden luokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko

harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7. Haittavaikutukset TALVEY-valmistetta MonumentAL-1-tutkimuksessa multipplein myelooman hoitoon saaneilla potilailla (N = 339)

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintyvyyssuokka	Kaikki vaikeusasteet (%)	3. tai 4. aste (%)
Infektiot			
Bakteeri-infektio*	Hyvin yleinen	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Sieni-infektio*	Hyvin yleinen	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19-koronavirusinfektio*#	Hyvin yleinen	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Ylähengitysteiden infektio*	Hyvin yleinen	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis*#	Yleinen	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Keuhkokuume*	Yleinen	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virusinfektio*	Yleinen	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Veri ja imukudos			
Neutropenia*	Hyvin yleinen	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemia*	Hyvin yleinen	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombosytopenia	Hyvin yleinen	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopenia	Hyvin yleinen	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopenia	Hyvin yleinen	62 (18 %)	38 (11 %)
Verenvuodot ¹	Yleinen	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Immuunijärjestelmä			
Sytokiinioireyhtymä	Hyvin yleinen	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinemia ²	Hyvin yleinen	227 (67 %)	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokalemia	Hyvin yleinen	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatemia*	Hyvin yleinen	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagneemia	Hyvin yleinen	35 (11 %)	0
Hermosto			
ICANS-oireyhtymä*	Hyvin yleinen	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Enkefalopatia ³	Hyvin yleinen	36 (11 %)	0
Päänsärky*	Hyvin yleinen	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorinen toimintahäiriö ⁴	Hyvin yleinen	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Huimaus*	Hyvin yleinen	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensorinen neuropatia ⁵	Hyvin yleinen	34 (10 %)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yskä*	Hyvin yleinen	78 (23 %)	0
Hengenahdistus ^{6#}	Hyvin yleinen	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Suun kipu*	Hyvin yleinen	42 (12 %)	0
Ruoansulatuselimistö			
Makuhäiriö ^{†7}	Hyvin yleinen	245 (72 %)	0
Suun kuivuminen [‡]	Hyvin yleinen	122 (36 %)	0
Nielemishäiriö	Hyvin yleinen	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Ripuli	Hyvin yleinen	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Suutulehdus ⁸	Hyvin yleinen	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	64 (19 %)	0
Ummetus	Hyvin yleinen	61 (18 %)	0
Vatsakipu*	Hyvin yleinen	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Oksentelu	Hyvin yleinen	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Iho ja ihonalainen kudokset			
Ihottuma*	Hyvin yleinen	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Ihohäiriö*	Hyvin yleinen	145 (43 %)	0
Kseroosi ⁹	Hyvin yleinen	109 (32 %)	0
Kutina	Hyvin yleinen	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Kynsien häiriö*	Hyvin yleinen	191 (56 %)	0

Alopesia	Yleinen	30 (9 %)	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Luuston ja lihasten kipu*	Hyvin yleinen	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Uupumus*	Hyvin yleinen	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Painon lasku	Hyvin yleinen	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Kuume*	Hyvin yleinen	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Kipu*	Hyvin yleinen	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Turvotus ¹⁰	Hyvin yleinen	59 (17 %)	0
Injektiokohdan reaktio ¹¹	Hyvin yleinen	45 (13 %)	0
Vilunväreet	Hyvin yleinen	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Tutkimukset			
Pienentynyt fibrinogeenipitoisuus	Hyvin yleinen	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)	Hyvin yleinen	49 (15 %)	0
Kohonnut transaminaasipitoisuus ¹²	Hyvin yleinen	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Suurentunut INR-arvo	Hyvin yleinen	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus	Hyvin yleinen	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Haittavaikutukset on koodattu MedDRA-version 24.0 mukaisesti.

‡ CTCAE-kriteerien (Cancer Institute Common Terminology Criteria, v4.03) mukaan makuhäiriön suurin toksisuusaste on 2 ja suun kuivumisen suurin toksisuusaste on 3.

* Ryhmitelty termi

Sisältää kuolemaan johtaneita tapahtumia.

¹ Verenvuodot käsittävät seuraavat: sidekalvon verenvuoto, nenäverenvuoto, hematooma, verivirtsaisuus, alemman maha-suolikanavan verenvuoto, verenvuoto silmäkuopan ympärillä, petekiat, peräsuoliverenvuoto, subduraalihakematooma ja emätinverenvuoto.

² Hypogammaglobulinemia käsittää seuraavat: hypogammaglobulinemia ja/tai tutkittavien IgG-pitoisuuden laboratorioarvot tallettamahoidon jälkeen alle 500 mg/dl.

³ Enkefalopatia käsittää seuraavat: agitaatio, muistamattomuus, afasia, bradyfrenia, sekavuustila, delirium, desorientaatio, enkefalopatia, aistiharhat, letargia, muistin heikkeneminen, levottomuus, unihäiriö ja uneliaisuus.

⁴ Motorinen toimintahäiriö käsittää seuraavat: dysgrafia, dysfonia, kävelyn häiriö, lihasspasmit, lihasheikkous ja vapina.

⁵ Sensorinen neuropatia käsittää seuraavat: dysestesia, hypestesia, suun hypestesia, neuralgia, perifeerinen sensorinen neuropatia, iskiasoireyhtymä ja vestibulaarineuriitti.

⁶ Hengenahdistus käsittää seuraavat: akuutti hengityksen vajaatoiminta, hengenahdistus, rasiukseen liittyvä hengenahdistus, hengityksen vajaatoiminta ja tiheä hengitys.

⁷ Makuhäiriö käsittää seuraavat: makuaistin puute, makuhäiriö, makuaistin vajavuus ja makuaistin häiriö.

⁸ Suutulehdus käsittää seuraavat: huulitulehdus, kielitulehdus, kielikipu, suun haavauma, epämukavat tuntemukset suussa, suun limakalvon punoitus, suun kipu, suutulehdus, kielen turpoaminen, epämukavat tuntemukset kielessä, kielen punoitus, kielen turvotus ja kielen haavauma.

⁹ Kseroosi käsittää seuraavat: kuivat silmät, ihon kuivuminen ja kseroosi.

¹⁰ Turvotus käsittää seuraavat: nesteen kertyminen elimistöön, ienten turpoaminen, hypervolemia, nivelten turpoaminen, huulten turpoaminen, turvotus, raajojen turvotus, silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, raajojen turpoaminen ja turpoaminen.

¹¹ Injektiokohdan reaktio käsittää seuraavat: epämukavat tuntemukset injektiokohdassa, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan inflammaatio, injektiokohdan ärsytys, injektiokohdan plakki, injektiokohdan kutina, injektiokohdan ihottuma ja injektiokohdan reaktio.

¹² Kohonnut transaminaasipitoisuus käsittää seuraavat: suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut asparaattiaminotransferaasipitoisuus ja suurentunut transaminaasien pitoisuus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää esiintyi MonumenTAL-1-tutkimuksessa (N = 339) 77 %:lla potilaista. Valtaosa oli 1. tai 2. asteen tapahtumia, ja 3. asteen tapahtumia ilmaantui 1,5 %:lle potilaista.

Kolmellekymmenelleyhdelle prosentille (31 %) potilaista ilmaantui useampi kuin yksi sytokiinioireyhtymätapahtuma. Valtaosa tapahtumista ilmaantui hoito-ohjelman nostovaiheen aikana annoksen 0,01 mg/kg (29 %), 0,06 mg/kg (44 %), 0,3 mg/kg (hoitoa joka toinen viikko saaneet potilaat; 33 %) tai ensimmäisen hoitoannoksen (0,4 mg/kg [30 %] tai 0,8 mg/kg [12 %]) yhteydessä. Alle 4 % sytokiinioireyhtymätapahtumista ilmaantui 5. viikolla tai sen jälkeen; kaikki olivat 1. asteen tapahtumia. Sytokiinioireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 27 tuntia viimeisestä annoksesta; 91 % tapahtumista ilmaantui 48 tunnin kuluessa viimeisestä annoksesta ja kestoajan mediaani oli 17 tuntia. Sytokiinioireyhtymän hoitoon käytettiin tosilitsumabia (39 %), kortikosteroideja (5 %) ja tosilitsumabin ja kortikosteroidien yhdistelmää (3,5 %).

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. kuume (76 %), hypotensio (15 %),

vilunväreet (12 %), hypoksia (7 %), päänsärky (4,7 %), takykardia (5 %) ja kohonneet transaminaasit (aspartaattiaminotransferaasi [1,5 %] ja alaniiniaminotransferaasi [0,9 %]).

Neurologinen toksisuus

Neurologiseen toksisuuteen liittyviä tapahtumia raportoitiin MonumenTAL-1-tutkimuksessa (N = 339) 29 %:lla TALVEY-hoitoa saaneista potilaista. Neurologiseen toksisuuteen liittyneiden tapahtumien vaikeusaste oli 1. aste (17 %), 2. aste (11 %), 3. aste (2,3 %) tai 4. aste (0,3 %). Yleisimmin raportoitu neurologiseen toksisuuteen liittynyt tapahtuma oli päänsärky (9 %).

Tietoja ICANS-oireyhtymästä kerättiin vain MonumenTAL-1-tutkimuksen 2. vaiheessa. ICANS-oireyhtymä ilmaantui 9,8 %:lle (n = 26) 2. vaiheen 265 potilaasta. Valtaosa oli 1. tai 2. asteen tapahtumia, ja 3. ja 4. asteen tapahtumia ilmaantui 2,3 %:lle potilaista. ICANS-oireyhtymän yleisimmät kliiniset ilmenemismuodot olivat sekavuustila (3,8 %), desorientaatio (1,9 %), uneliaisuus (1,9 %) ja alentunut tajunnantaso (1,9 %). Kuusikymmentäkahdeksan prosenttia (68 %) esiintyi samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa (sen aikana tai 7 päivän kuluessa sytokiinioireyhtymän häviämisestä). Kolmelle prosentille (3 %) potilaista ilmaantui useampi kuin yksi ICANS-tapahtuma. MonumenTAL-1-tutkimuksessa raportoitiin lisäksi yksi kuolemaan johtanut ICANS-tapahtuma. Valtaosalle potilaista ICANS-oireyhtymä ilmaantui hoito-ohjelman nostovaiheen aikana annoksen 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg tai ensimmäisen hoitoannoksen (0,4 mg/kg ja 0,8 mg/kg) jälkeen (3 %:lla kunkin jälkeen). ICANS-oireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 28 tuntia viimeisestä annoksesta; 68 % tapahtumista ilmaantui 48 tunnin kuluessa viimeisestä annoksesta, 32 % tapahtumista ilmaantui 48 tunnin kuluttua, ja ICANS-oireyhtymän kestoajan mediaani oli 9 tuntia.

Suun toksisuus

MonumenTAL-1-tutkimuksessa (N = 339) seitsemälläkymmenelläkahdeksalla (78 %) potilaista oli 1. tai 2. asteen tapahtumia, ja 3. asteen tapahtumia ilmaantui 2 %:lle potilaista. Suun toksisuuteen liittyvät tapahtumat sisälsivät makuhäiriöitä, suun kuivumista, nielemishäiriöitä ja suutulehduksia.

Vakavat infektiot

3. tai 4. asteen infektiota ilmaantui MonumenTAL-1-tutkimuksessa (N = 339) 19 %:lle potilaista; kuolemaan johtaneita infektiota ilmaantui 1,5 %:lle potilaista, ja niitä olivat COVID-19-koronavirusinfektioperäinen keuhkokuume, sienisepsis, infektio ja septinen sokki. Yleisimmin (≥ 2 %) raportoitu 3. tai 4. asteen infektio oli keuhkokuume. Kuumeista neutropeniaa havaittiin 1 %:lla potilaista, ja 1,2 %:lla oli vakava kuumeinen neutropenia. Ohjeet seurantaan ja hoitoon, ks. kohta 4.4.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaan sopivia lähtötalanteen jälkeisiä IgG-arvoja alle 500 mg/dl on raportoitu 64 %:lla potilaista, jotka saivat talketamabia viikoittaisina annoksina 0,4 mg/kg, 66 %:lla potilaista, jotka saivat joka toinen viikko annoksen 0,8 mg/kg, ja 71 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet aiemmin T-soluja uudelleenkohdentavaa hoitoa (ks. kohta 4.4).

Ihoreaktiot

MonumenTAL-1-tutkimuksessa (N = 339) valtaosa ihottumatapauksista oli 1. tai 2. asteen tapahtumia, ja 3. asteen tapahtumia ilmaantui 3,5 %:lle potilaista. Ensimmäisestä hoitoannoksesta ihottuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 22 päivää. Valtaosa muusta kuin ihottumaa koskevasta ihotoksisuudesta oli vaikeusasteeltaan 1. tai 2. aste, ja 3. asteen kutinaa ilmaantui 0,3 %:lle potilaista. Kynsien häiriöitä ilmaantui 56 %:lle potilaista ja ne olivat vaikeusasteeltaan 1. tai 2. aste. Hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Talketamabin suurinta siedettyä annosta ei ole määritetty. Kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset ovat olleet enimmillään 1,2 mg/kg kerran joka toinen viikko ja 1,6 mg/kg kerran kuukaudessa.

Hoito

Yliannoksen yhteydessä potilasta pitää seurata haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden asianmukainen hoito pitää aloittaa välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

Talketamabi on kaksoisspesifinen IgG4-PAA (immunoglobuliini G4 proliini, alaniini, alaniini) -vasta-aine, joka kohdentuu GPRC5D-reseptoriin ja T-solujen pinnalla olevaan CD3-reseptoriin.

Talketamabi edistää lisääntyneitä T-soluvälitteistä sytotoksisuutta rekrytoimalla CD3:a ilmentäviä T-soluja GPRC5D:tä ilmentävien solujen yhteyteen. Tämä johtaa T-solujen aktivoitumiseen ja indusoidun jälkeisen GPRC5D:tä ilmentävien solujen hajoamisen, joka tapahtuu erittyneen perforiinin sekä sytotoksisten T-solujen sekretoriin vesikkeleihin varastoituneiden eri grantsyymien välityksellä. GPRC5D:n plasmasolujen pinnalla ilmentymisen perusteella, minkä on havaittu olevan minimaalista tai olematonta B-solujen ja B-solujen esiasteiden pinnalla, talketamabi kohdentuu etenkin multippleli myelooma -soluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ensimmäisen talketamabihoitokuukauden kuluessa havaittiin T-solujen aktivaatio ja uudelleenjakautuminen sekä seerumin sytokiinien induktio.

Kliininen teho ja turvallisuus

TALVEY-monoterapian tehoa arvioitiin relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippleli myeloomaa sairastavilla potilailla yhden hoitoryhmän avoimessa monikeskustutkimuksessa (MonumenTAL-1). Tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään kolmea hoitoa, mukaan lukien jotakin proteasomin estäjää, jotakin immunomodulaatiivista ainetta ja jotakin CD38:n monoklonaalista vasta-ainetta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joita koski jokin seuraavista: saanut edeltäneiden 3 kuukauden aikana T-soluja uudelleenkohdentavaa hoitoa, aiempi mihin tahansa T-soluja uudelleenkohdentavaan hoitoon liittynyt 3. asteen tai vaikeampiasteinen sytokiinioireyhtymä, allogeeninen kantasolusiirto edeltäneiden 6 kuukauden aikana, autologinen kantasolusiirto edeltäneiden 3 kuukauden aikana, aivohalvaus tai kouristuskohtaus edeltäneiden 6 kuukauden aikana, multipplelin myelooman leviäminen keskushermostoon tai kliinisiä oireita aivokalvohiin leviämisestä, plasmasoluleukemia, POEMS-oireyhtymä, primaari

kevytketjuamyloidooosi ja aktiivinen tai dokumentoitu aiempi autoimmuunisairaus, lukuun ottamatta vitiligoa, parantunutta lapsuusiän atooppista dermatiittia ja aiempaa Basedowin tautia, joka oli kliinisten oireiden ja laboratoriokokeiden perusteella eutyreoottinen.

Potilaat saivat hoito-ohjelman ensimmäisellä hoitoviikolla annettujen kahden nostovaiheen annoksen (0,01 ja 0,06 mg/kg) jälkeen 0,4 mg/kg TALVEY-valmistetta ihon alle viikoittain tai hoito-ohjelman kolmen nostovaiheen annoksen (0,01, 0,06 ja 0,3 mg/kg) jälkeen 0,8 mg/kg TALVEY-valmistetta ihon alle joka toinen viikko, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Potilaat olivat sairaalassa seurannassa vähintään 48 tuntia TALVEY-hoito-ohjelman nostovaiheen kunkin annoksen jälkeen.

Niillä 143:lla TALVEY-hoitoa annoksina 0,4 mg/kg viikoittain saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet T-soluja uudelleenkohdentavalle hoidolle, iän mediaani oli 67 (vaihteluväli: 46–86) vuotta; 55 % oli miehiä, 90 % oli valkoihoisia ja 8 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia. Potilaiden saamien aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 5 (vaihteluväli: 2–13), ja 78 % potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Yhdeksänkymmentäneljä prosenttia (94 %) potilaista oli reagoimattomia viimeisimpään hoitoon, ja 74 % oli reagoimattomia proteasomin estäjään, immunomodulatiiviseen aineeseen ja CD38:n vasta-aineeseen. Niistä 132 potilaasta, joista oli lähtötilanteesta sytogeneettisiä tietoja saatavissa, 31 %:lla potilaista oli suuren riskin sytogeneettisiä tekijöitä eli todettu t(4:14), t(14:16) ja/tai del(17p). Kahdellakymmenelläkolmella prosentilla (23 %) potilaista oli ekstramedullaarisia plasmasytoomia.

Niillä 145:llä TALVEY-hoitoa annoksina 0,8 mg/kg joka toinen viikko saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet T-soluja uudelleenkohdentavalle hoidolle, iän mediaani oli 67 (vaihteluväli: 38–84) vuotta; 57 % oli miehiä, 86 % oli valkoihoisia ja 6 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia. Potilaiden saamien aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 5 (vaihteluväli: 2–17), ja 79 % potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Yhdeksänkymmentäneljä prosenttia (94 %) potilaista oli reagoimattomia viimeisimpään hoitoon, ja 69 % oli reagoimattomia proteasomin estäjään, immunomodulatiiviseen aineeseen ja CD38:n vasta-aineeseen. Niistä 128 potilaasta, joista oli lähtötilanteesta sytogeneettisiä tietoja saatavissa, 29 %:lla potilaista oli suuren riskin sytogeneettisiä tekijöitä eli todettu t(4:14), t(14:16) ja/tai del(17p). Kahdellakymmenelläkuudella prosentilla (26 %) potilaista oli ekstramedullaarisia plasmasytoomia.

Tehoa koskevat tulokset perustuvat kokonaisvastelukuun, joka perustuu riippumattoman arviointikomitean (*Independent Review Committee*) IMWG-kriteerien mukaisesti tekemään arviointiin. Seurannan keston mediaani potilailla, jotka saivat TALVEY-annoksia 0,4 mg/kg viikoittain, oli 18,8 kuukautta; arviolta 51,5 %:lla vasteen saaneista vaste säilyi vähintään 9 kuukautta.

Taulukko 8. Tehoa koskevat tulokset MMY1001-tutkimuksessa (MonumenTAL-1) TALVEY-annoksia 0,4 mg/kg viikoittain saaneilla potilailla

	0,4 mg/kg viikoittain^a (N = 143)
Kokonaisvasteluku (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(66,1–81,1)
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>)	23,8 %
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>)	9,8 %
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>)	25,9 %
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>)	14,7 %
Vasteen kesto (<i>duration of response, DOR</i>)	
Vasteen saaneita, lkm	106
Vasteen kesto (kuukautta): mediaani (95 %:n luottamusväli)	9,5 (6,7–13,3)
Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika	
Vasteen saaneita, lkm	106
Mediaani (vaihteluväli) (kuukautta)	1,2 (0,2–10,9)
MRD-negatiivisuusluku^a	
MRD-negatiivisuusluku, kaikki hoidetut potilaat, n (%)	44 (30,8 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(23,3–39,0)

MRD-negatiivisuusluku ^b : potilaat, joilla täydellinen vaste tai täydellinen vaste lisäehdoin	
Potilaat, joilla täydellinen vaste tai parempi, lkm	N = 48
MRD-negatiivisuusluku, n (%)	26 (54,2 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(39,2–68,6)

MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a MRD-negatiivisuusluvuksi määritellään niiden tutkittavien osuus, jotka olivat MRD-negatiivisia (10^{-5}) jossakin aikapisteessä ensimmäisen annoksen jälkeen ja ennen sairauden etenemistä tai seuraavaa myeloomahoitoa.

^b Huomioitu vain MRD:n arviot (testauksen raja-arvo 10^{-5}) 3 kuukauden kuluessa täydellisen vasteen / täydellisen vasteen lisäehdoin saamisesta kuolemaan / sairauden etenemiseen / seuraavaan hoitoon (eksklusiivinen) saakka.

Seurannan keston mediaani potilailla, jotka saivat TALVEY-annoksia 0,8 mg/kg joka toinen viikko, oli 12,7 kuukautta; arviolta 76,3 %:lla vasteen saaneista vaste säilyi vähintään 9 kuukautta.

Taulukko 9. Tehoa koskevat tulokset MMY1001-tutkimuksessa (MonumenTAL-1) TALVEY-annoksia 0,8 mg/kg joka toinen viikko saaneilla potilailla

	0,8 mg/kg joka toinen viikko^a (N = 145)
Kokonaisvasteluku (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(63,7–78,9)
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>)	29,7 %
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>)	9,0 %
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>)	22,1 %
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>)	11,0 %
Vasteen kesto (<i>duration of response, DOR</i>)	
Vasteen saaneita, lkm	104
Vasteen kesto (kuukautta): mediaani (95 %:n luottamusväli)	NE (13,0–NE)
Ensimmäiseen vasteeseen kulunut aika	
Vasteen saaneita, lkm	104
Mediaani (vaihteluväli) (kuukautta)	1,3 (0,2–9,2)
MRD-negatiivisuusluku^a	
MRD-negatiivisuusluku, kaikki hoidetut potilaat, n (%)	43 (29,7 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(22,4–37,8)
MRD-negatiivisuusluku ^b : potilaat, joilla täydellinen vaste tai täydellinen vaste lisäehdoin	
Potilaat, joilla täydellinen vaste tai parempi, lkm	N = 56
MRD-negatiivisuusluku, n (%)	24 (42,9 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(29,7–56,8)

MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*); NE = ei arvioitavissa (*not estimable*)

^a MRD-negatiivisuusluvuksi määritellään niiden tutkittavien osuus, jotka olivat MRD-negatiivisia (10^{-5}) jossakin aikapisteessä ensimmäisen annoksen jälkeen ja ennen sairauden etenemistä tai seuraavaa myeloomahoitoa.

^b Huomioitu vain MRD:n arviot (testauksen raja-arvo 10^{-5}) 3 kuukauden kuluessa täydellisen vasteen / täydellisen vasteen lisäehdoin saamisesta kuolemaan / sairauden etenemiseen / seuraavaan hoitoon (eksklusiivinen) saakka.

Kokonaisvastelukua koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien aiempien hoitolinjojen lukumäärä, reagoimattomuus aiempaan hoitoon ja lähtötilanteen sytogeneettinen riski.

Immunogeenisuus

MonumenTAL-1-tutkimuksessa 328 potilaalta, jotka saivat talketamabimonoterapiaa annoksina 0,4 mg/kg viikoittain tai 0,8 mg/kg joka toinen viikko ihon alle ja jotka olivat tai eivät olleet aiemmin saaneet T-soluja uudelleenkohdentavaa hoitoa, tutkittiin talketamabin vasta-aineet. Annoksina 0,4 mg/kg viikoittain tai 0,8 mg/kg joka toinen viikko annetun hoidon jälkeen 328 potilaasta 106 potilaalle (32,3 %) kehittyi talketamabin vasta-aineita. Tutkittavia, joilla oli talketamabin vasta-aineita, oli vähän eikä neutraloivista talketamabin vasta-aineista ole tietoja, joten neutraloivien talketamabin vasta-aineiden vaikutuksesta kliinisiin parametreihin ei voitu tehdä varmoja päätelmiä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset TALVEY-valmisteen käytöstä multipppelin myelooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Annos 0,4 mg/kg viikoittain

Ihon alle annetun talketamabin farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen annosvälillä 0,005–0,8 mg/kg viikoittain (0,0125–2-kertainen verrattuna suositeltuun annokseen 0,4 mg/kg viikoittain). Keskimääräinen kertymissuhde 1. ja 7. viikoittaisen talketamabiannoksen 0,4 mg/kg välillä oli C_{max} -arvon osalta 3,9-kertainen ja AUC_{tau} -arvon osalta 4,5-kertainen.

Talketamabin farmakokineettiset parametrit 1. ja 7. suositellun viikoittaisen annoksen 0,4 mg/kg jälkeen esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10. Talketamabin farmakokineettiset parametrit MonumentAL-1-tutkimuksessa ensimmäisen ja seitsemännen suositellun viikoittaisen annoksen (0,4 mg/kg) jälkeen relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla

Farmakokineettiset parametrit	1. annos 0,4 mg/kg	7. annos 0,4 mg/kg
T_{max} (vrk)	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} = C_{max} -arvon saavuttamiseen kulunut aika; C_{max} = seerumissa havaittu suurin talketamabipitoisuus; C_{trough} = seerumissa ennen seuraavaa annosta havaittu talketamabipitoisuus; AUC_{tau} = käyrän alle jäävä pinta-ala viikoittaisen antovälin aikana. Tiedot esitetty muodossa keskiarvo ± keskihajonta, lukuun ottamatta T_{max} -arvoa, joka esitetään mediaanina (minimi–maksimi).

Annos 0,8 mg/kg joka toinen viikko

Ihon alle annetun talketamabin farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen annosvälillä 0,8 mg/kg–1,2 mg/kg joka toinen viikko (1,0–1,5-kertainen verrattuna suositeltuun annokseen 0,8 mg/kg joka toinen viikko). Keskimääräinen kertymissuhde 1. ja 5. joka toinen viikko annettavan talketamabiannoksen 0,8 mg/kg välillä oli C_{max} -arvon osalta 2,3-kertainen ja AUC_{tau} -arvon osalta 2,2-kertainen.

Talketamabin farmakokineettiset parametrit 1. ja 5. suositellun joka toinen viikko annettavan ylläpitoannoksen 0,8 mg/kg jälkeen esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11. Talketamabin farmakokineettiset parametrit MonumentAL-1-tutkimuksessa ensimmäisen ja viidennen suositellun joka toinen viikko annettavan annoksen (0,8 mg/kg) jälkeen relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla

Farmakokineettiset parametrit	1. annos 0,8 mg/kg	5. annos 0,8 mg/kg
T_{max} (vrk)	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} = C_{max}-arvon saavuttamiseen kulunut aika; C_{max} = seerumissa havaittu suurin talketamabipitoisuus; C_{trough} = seerumissa ennen seuraavaa annosta havaittu talketamabipitoisuus; AUC_{tau} = käyrän alle jäävä pinta-ala antovälin joka toinen viikko aikana. Tiedot esitetty muodossa keskiarvo ± keskiahajonta, lukuun ottamatta T_{max}-arvoa, joka esitetään mediaanina (minimi–maksimi).

Imeytyminen

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella talketamabin biologisen hyötyosuuden tyypillinen arvo oli 62 % annettaessa valmiste ihon alle verrattuna laskimoon tapahtuvaan antoon.

Viikoittaisilla annoksilla 0,4 mg/kg toteutettavassa hoito-ohjelmassa talketamabin T_{max}-arvon mediaani oli 1. hoitoannoksen jälkeen 3 (1–8) vuorokautta ja 7. hoitoannoksen jälkeen 2 (1–6) vuorokautta.

Joka toinen viikko annettavilla annoksilla 0,8 mg/kg toteutettavassa hoito-ohjelmassa talketamabin T_{max}-arvon mediaani oli 1. hoitoannoksen jälkeen 3 (2–14) vuorokautta ja 5. hoitoannoksen jälkeen 3 (1–8) vuorokautta.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella jakautumistilavuuden tyypillinen arvo oli keskustilassa 4,3 l (22 % CV [variaatiokerroin]) ja ääreistilassa 5,8 l (83 % CV).

Eliminaatio

Talketamabilla todettiin sekä lineaarinen ajasta riippumaton että ajasta riippuvainen puhdistuma. Populaatiofarmakokineettisen mallin ja ihon alle annettuja annoksia saaneiden tutkittavien (N = 392) *post hoc* -parametrien perusteella kokonaispuhdistuman mediaani on hoidon alussa 1,64 l/vrk ja vakaassa tilassa 0,80 l/vrk. Ajasta riippuvainen puhdistuma muodostaa hoidon alussa 48,8 % kokonaispuhdistumasta ja sitten vähenee eksponentiaalisesti ollen noin viikolla 16 < 5 %. Pitoisuus-aikaprofiili saavuttaisi viikolla 16 sekä annoksia 0,4 mg/kg viikoittain että 0,8 mg/kg joka toinen viikko käytettäessä 90 % vakaan tilan pitoisuudesta. Terminaalisen vaiheen puoliintumisajan mediaani oli hoidon alussa 7,56 vuorokautta ja vakaassa tilassa 12,2 vuorokautta.

Erietyiset potilasryhmät

Farmakokineettinen analyysi käsittää 86 % valkoihoisia (n = 424), 9 % mustaihoisia (n = 43), 2,2 % aasialaisia (n = 11) ja 2,8 % muita (n = 14). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella etnisellä taustalla, sukupuolella ja ruumiinpainolla (vaihteluväli: 40–143 kg) ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia talketamabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriiset potilaat

TALVEY-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 17-vuotiailla ja nuoremmilla pediatriisilla potilailla.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, että ikä (33–86 vuotta) ei vaikuttanut talketamabin farmakokinetiikkaan. Iältään ≥ 85-vuotiaista potilaista oli vain vähän tietoja saatavissa (ks. taulukko 12).

Taulukko 12.Iäkkäiden tutkittavien osuus talketamabin farmakokineettisissä tutkimuksissa

	Ikä 65–74 (iäkkäiden tutkittavien lukumäärä / kokonaislukumäärä)	Ikä 75–84 (iäkkäiden tutkittavien lukumäärä / kokonaislukumäärä)	Ikä 85+ (iäkkäiden tutkittavien lukumäärä / kokonaislukumäärä)
Farmakokineettiset tutkimukset	181/492	73/492	1/492

Munuaisten vajaatoiminta

Talketamabilla ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, etteivät lievä munuaisten vajaatoiminta (60 ml/min/ ≤ absoluuttinen glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 90 ml/min/) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (30 ml/min/ ≤ absoluuttinen GFR < 60 ml/min/) vaikuttaneet merkittävästi talketamabin farmakokinetiikkaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Talketamabilla ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset perustuvat NCI-luokitukseen ja osoittavat, että lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1–1,5 kertaa normaali yläraja (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) mikä tahansa tai kokonaisbilirubiinipitoisuus ≤ ULN ja ASAT > ULN) ei vaikuttanut merkittävästi talketamabin farmakokinetiikkaan. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vähän (n = 2) tietoja saatavissa, kun taas vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole lainkaan tietoja saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Talketamabi oli hyvin siedetty jaavanmakakeilla tehdyissä yleisissä toksisuustutkimuksissa, mutta näissä tutkimuksissa normaaleista terveistä apinoista saadut tulokset ovat rajallisesti sovellettavissa multipelia myeloomaa sairastaviin potilaisiin.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Talketamabin karsinogeenisuuden tai genotoksisuuden arvioimiseksi ei ole tehty eläinkokeita.

Lisääntymistoksikologia ja hedelmällisyys

Talketamabin lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty eläinkokeita. Talketamabin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

EDTA-dinatriumsuoladihydraatti
Väkevä etikkahappo
Polysorbaatti 20
Natriumasetaattitrihydraatti
Sakkarosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta.

Käyttöön valmisteltu ruisku

Kemiallisesti ja fysikaalisesti käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, minkä jälkeen enintään 24 tuntia 15–30 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöön valmistamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Hävitä käyttöön valmistettu ruisku, jos sitä on säilytetty jääkaapissa yli 24 tuntia tai se on ollut vallitsevassa lämpötilassa yli 24 tuntia.

Käyttöön valmistettu ruisku pitää säilyttää valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

TALVEY 2 mg/ml injektioneste, liuos

1,5 ml injektionestettä, liuosta, tyyppin 1 lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on elastomeeritulppa ja alumiinisineti sekä vaaleanvihreä irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 3 mg talketamabia.

Pakkauskoko 1 injektio pullo.

TALVEY 40 mg/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionestettä, liuosta, tyyppin 1 lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on elastomeeritulppa ja alumiinisineti sekä violetti irti napsautettava (flip-off) korkki ja joka sisältää 40 mg talketamabia.

Pakkauskoko 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

TALVEY-injektio pullo t sisältävät käyttövalmista injektionestettä, liuosta, jota ei tarvitse laimentaa ennen käyttöä.

Hoitoannosta varten ei saa yhdistää eri pitoisuuden sisältäviä TALVEY-injektio pulloja.

TALVEY-valmisteen käyttöön valmistelussa ja annossa pitää noudattaa aseptista tekniikkaa.

TALVEY-valmisteen valmistelu

- Katso TALVEY-valmisteen valmistelua koskevia seuraavia viitetaulukkoja.
 - Määritä taulukon 13 mukaan potilaan todelliseen painoon perustuva kokonaisannos, injektioilavuus ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä annosta 0,01 mg/kg varten käytettäessä TALVEY 2 mg/ml injektioipulloa.

Taulukko 13. Annos 0,01 mg/kg: injektioilavuudet käytettäessä TALVEY 2 mg/ml injektioipulloa

	Paino (kg)	Kokonaisannos ^a (mg)	Injektioilavuus (ml)	Injektioipullojen lukumäärä (1 injektioipullo = 1,5 ml)
	Annos 0,01 mg/kg	35–39	0,38	0,19
40–45		0,42	0,21	1
46–55		0,5	0,25	1
56–65		0,6	0,3	1
66–75		0,7	0,35	1
76–85		0,8	0,4	1
86–95		0,9	0,45	1
96–105		1,0	0,5	1
106–115		1,1	0,55	1
116–125		1,2	0,6	1
126–135		1,3	0,65	1
136–145		1,4	0,7	1
146–155		1,5	0,75	1
156–160		1,6	0,8	1

^a Kokonaisannos (mg) lasketaan pyöristetyn injektioilavuuden (ml) perusteella

- Määritä taulukon 14 mukaan potilaan todelliseen painoon perustuva kokonaisannos, injektioilavuus ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä annosta 0,06 mg/kg varten käytettäessä TALVEY 2 mg/ml injektioipulloa.

Taulukko 14. Annos 0,06 mg/kg: injektioilavuudet käytettäessä TALVEY 2 mg/ml injektioipulloa

	Paino (kg)	Kokonaisannos ^a (mg)	Injektioilavuus (ml)	Injektioipullojen lukumäärä (1 injektioipullo = 1,5 ml)
	Annos 0,06 mg/kg	35–39	2,2	1,1
40–45		2,6	1,3	1
46–55		3	1,5	1
56–65		3,6	1,8	2
66–75		4,2	2,1	2
76–85		4,8	2,4	2
86–95		5,4	2,7	2
96–105		6	3	2
106–115		6,6	3,3	3
116–125		7,2	3,6	3
126–135		7,8	3,9	3
136–145		8,4	4,2	3
146–155		9	4,5	3
156–160		9,6	4,8	4

^a Kokonaisannos (mg) lasketaan pyöristetyn injektioilavuuden (ml) perusteella

- Määritä taulukon 15 mukaan potilaan todelliseen painoon perustuva kokonaisannos, injektioilavuus ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä annosta 0,4 mg/kg varten käytettäessä TALVEY 40 mg/ml injektioipulloa.

Taulukko 15. Annos 0,4 mg/kg: injektiotilavuudet käytettäessä TALVEY 40 mg/ml injektiopulloa

	Paino (kg)	Kokonaisannos^a (mg)	Injektiotilavuus (ml)	Injektiopullojen lukumäärä (1 injektiopullo = 1,0 ml)
Annos 0,4 mg/kg	35–39	14,8	0,37	1
	40–45	16	0,4	1
	46–55	20	0,5	1
	56–65	24	0,6	1
	66–75	28	0,7	1
	76–85	32	0,8	1
	86–95	36	0,9	1
	96–105	40	1	1
	106–115	44	1,1	2
	116–125	48	1,2	2
	126–135	52	1,3	2
	136–145	56	1,4	2
	146–155	60	1,5	2
156–160	64	1,6	2	

^a Kokonaisannos (mg) lasketaan pyöristetyn injektiotilavuuden (ml) perusteella

- Määritä taulukon 16 mukaan potilaan todelliseen painoon perustuva kokonaisannos, injektiotilavuus ja tarvittavien injektiopullojen lukumäärä annosta 0,8 mg/kg varten käytettäessä TALVEY 40 mg/ml injektiopulloa.

Taulukko 16. Annos 0,8 mg/kg: injektiotilavuudet käytettäessä TALVEY 40 mg/ml injektiopulloa

	Paino (kg)	Kokonaisannos^a (mg)	Injektiotilavuus (ml)	Injektiopullojen lukumäärä (1 injektiopullo = 1,0 ml)
Annos 0,8 mg/kg	35–39	29,6	0,74	1
	40–45	34	0,85	1
	46–55	40	1	1
	56–65	48	1,2	2
	66–75	56	1,4	2
	76–85	64	1,6	2
	86–95	72	1,8	2
	96–105	80	2	2
	106–115	88	2,2	3
	116–125	96	2,4	3
	126–135	104	2,6	3
	136–145	112	2,8	3
	146–155	120	3	3
156–160	128	3,2	4	

^a Kokonaisannos (mg) lasketaan pyöristetyn injektiotilavuuden (ml) perusteella

- Tarkista, että TALVEY-injektiotilavuus, liuos, on väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyttä, sameaa tai jos siinä on vierashiukkasia.
- Ota sopivan vahvuuden sisältävä TALVEY-injektiopullo jääkaappisäilytyksestä (2–8 °C) ja anna sen lämmitä vallitsevaan lämpötilaan (15–30 °C) vähintään 15 minuutin ajan. Älä lämmitä TALVEY-injektiopulloa millään muulla tavoin.
- Sekoita lämmennyt injektiopullo pyörittelemällä sitä varovasti noin 10 sekuntia. Ei saa ravistaa.
- Vedä tarvittava TALVEY-injektiotilavuus injektiopullo(i)sta sopivankokoiseen ruiskuun käyttämällä siirtoneulaa.
 - Injektiotilavuus ei saa ylittää 2,0 ml:aa. Jos annos edellyttää yli 2,0 ml:n tilavuutta, jaa se tasaisesti useaan ruiskuun.
- TALVEY-valmiste on yhteensopiva ruostumattomasta teräksestä valmistettujen injektioneulojen sekä polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskujen materiaalin kanssa.
- Vaihda siirtoneula sopivankokoiseen injektioneulaan.

- Jos käyttöön valmisteltua ruiskua säilytetään jääkaapissa, anna liuoksen lämmetä vallitsevaan lämpötilaan ennen antoa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. elokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.