

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TALVEY 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
TALVEY 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TALVEY 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Ett 1,5 ml hetteglass inneholder 3 mg talkvetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Ett 1 ml hetteglass inneholder 40 mg talkvetamab (40 mg/ml).

Talkvetamab er et humanisert immunglobulin g4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) bispesifikt antistoff rettet mot G-proteinkoblet reseptor familie C, gruppe 5, medlem D (GPRC5D) og CD3-reseptorer, som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Oppløsningen er fargeløs til lysegul, med pH 5,2 og osmolalitet på 287-290 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

TALVEY er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med TALVEY skal innledes under veiledning og tilsyn av lege med erfaring innen behandling av myelomatose.

TALVEY skal administreres av helsepersonell med tilstrekkelig medisinsk opplæring og tilgang til nødvendig medisinsk utstyr for å håndtere alvorlige reaksjoner, inkludert cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og neurologisk toksisitet, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom (ICANS).

Dosering

Legemidler til forbehandling skal administreres før hver dose av TALVEY i opptrappingsfasen (se nedenfor).

TALVEY skal administreres subkutant hver eller annenhver uke (hver 2. uke) i henhold til doseringsplanen i tabell 1. Hos pasienter som får talkvetamab i henhold til doseringsplan med

0,4 mg/kg ukentlig og har oppnådd tilstrekkelig klinisk respons bekreftet ved minst to påfølgende sykdomsvurderinger, kan bytte til doseringsplan med 0,8 mg/kg annenhver uke vurderes.

Tabell 1: Anbefalt TALVEY-dose

Doseringsplan	Fase	Dag	TALVEY-dose ^a
Ukentlig doseringsplan	Opptrappingsfase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^b	0,4 mg/kg
	Behandlingsfase	Én gang ukentlig deretter ^c	0,4 mg/kg
Doseringsplan annenhver uke (hver 2. uke)	Opptrappingsfase	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^b	0,4 mg/kg
		Dag 7 ^b	0,8 mg/kg
	Behandlingsfase	Deretter én gang hver 2. uke ^c	0,8 mg/kg

^a Basert på faktisk kroppsvekt og administrert subkutant.

^b Dosen kan administreres mellom 2 til 4 dager etter forrige dose, og kan gis i opptil 7 dager etter forrige dose i påvente av opphør av bivirkninger.

^c Oppretthold minst 6 dager mellom ukentlige doser og minst 12 dagers mellom doser annenhver uke (hver 2. uke).

Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter, og overvåkes for tegn og symptomer på CRS og ICANS i 48 timer etter administrering av alle dosene av TALVEY i opptrappingsfasen (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighet

Pasienter skal behandles med TALVEY frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forbehandling

Følgende legemidler til forbehandling skal administreres 1 til 3 timer før hver dose av TALVEY i opptrappingsfasen for å redusere risikoen for CRS (se pkt. 4.4).

- Kortikosteroid (oral eller intravenøs deksametason 16 mg, eller tilsvarende)
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 50 mg, eller tilsvarende)
- Antipyretikum (oral eller intravenøs paracetamol 650 til 1 000 mg, eller tilsvarende)

Legemidler til forbehandling skal administreres før påfølgende doser hos pasienter som gjentar doser av TALVEY i opptrappingsfasen på grunn av doseutsettelse (se tabell 2) eller hos pasienter som fikk CRS (se tabell 3).

Forebygging av infeksjon

Før oppstart av behandling med TALVEY, skal profylakse vurderes til forebygging av infeksjoner, i henhold til institusjonens retningslinjer.

Doseutsettelse

Dersom en dose med TALVEY utsettes, skal behandling gjenopptas basert på anbefalingene i tabell 2, og dosering ukentlig eller annenhver uke gjenopptas som anvist (se Dosering ovenfor). Legemidler til forbehandling skal administreres før TALVEY gjenopptas, og pasienter skal overvåkes som anvist (se pkt. 4.2).

Tabell 2: Anbefalinger for å gjenoppta TALVEY etter doseutsettelse

Doseringsplan	Siste administrerte dose	Tid fra siste administrerte dose	TALVEY-anbefaling*
Ukentlig doseringsplan	0,01 mg/kg	Mer enn 7 dager	Gjenoppta med 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 til 28 dager	Gjenta 0,06 mg/kg
		Mer enn 28 dager	Gjenoppta med 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 til 35 dager	Gjenta 0,4 mg/kg
		36 til 56 dager	Gjenoppta med 0,06 mg/kg
Mer enn 56 dager		Gjenoppta med 0,01 mg/kg	
Doseringsplan annenhver uke (hver 2. uke)	0,01 mg/kg	Mer enn 7 dager	Gjenoppta med 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 til 28 dager	Gjenta 0,06 mg/kg
		Mer enn 28 dager	Gjenoppta med 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 til 35 dager	Gjenta 0,4 mg/kg
		36 til 56 dager	Gjenoppta med 0,06 mg/kg
		Mer enn 56 dager	Gjenoppta med 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 til 35 dager	Gjenta 0,8 mg/kg
		36 til 56 dager	Gjenoppta med 0,4 mg/kg
Mer enn 56 dager		Gjenoppta med 0,01 mg/kg	

* Administrer legemidler til forbehandling før TALVEY gjenopptas. Etter at TALVEY er gjenopptatt, fortsett med dosering ukentlig eller annenhver uke (hver 2. uke) som anvist (se pkt. 4.2).

Dosemodifisering ved bivirkninger

Doseutsettelse kan være nødvendig for håndtering av toksisitet relatert til TALVEY (se pkt. 4.4). Se tabell 2 for anbefalinger for å gjenoppta TALVEY etter en doseutsettelse.

Se tabell 3 og 4 for anbefalte tiltak for håndtering av CRS og ICANS. Se tabell 6 for anbefalte dosemodifiseringer ved andre bivirkninger.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS skal identifiseres basert på kliniske funn (se pkt. 4.4). Andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon skal evalueres og behandles. Ved mistanke om CRS skal TALVEY utsettes til CRS opphører, og det skal håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 3. Det skal gis støttebehandling for CRS, som kan omfatte intensivbehandling ved alvorlig eller livstruende CRS. Laboratorieprøver for å overvåke for disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), hematologiske parametere, samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunksjon, skal overveies.

Tabell 3: Anbefalinger for håndtering av CRS

CRS-grad ^a	TALVEY-tiltak	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d	Utsett TALVEY til CRS opphører. Administrer legemidler til forbehandling før neste dose av TALVEY.	Kan vurderes.	Ikke relevant
Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C ^d med enten: • Hypotensjon som responderer på væsketilførsel og ikke krever vasopressorer, eller • Behov for oksygen via nesekateter med lav luftstrøm ^e eller innblåsing.	Utsett TALVEY til CRS opphører. Administrer legemidler til forbehandling før neste dose av TALVEY. Overvåk pasienten i 48 timer etter neste dose av TALVEY. Instruer pasienter om å oppholde seg i nærheten av et legesenter i forbindelse med overvåkning.	Administrer tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser.	Dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab, administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, nedtrapp deretter over 3 dager.

<p>Grad 3</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^d med enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin, eller • Behov for oksygen via nesekateter med høy luftstrøm^e, ansiktsmaske, ikke-rebreather-maske eller venturimaske 	<p><u>Varighet < 48 timer</u></p> <p>Som ved grad 2.</p> <p><u>Tilbakefall eller varighet ≥ 48 timer</u></p> <p>Seponer TALVEY permanent.</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).</p> <p>Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel.</p> <p>Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser.</p>	<p>Dersom ingen bedring, administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig eller deksametason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time).</p> <p>Forsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, nedtrapp deretter over 3 dager.</p>
<p>Grad 4</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^d med enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin), eller • Behov for oksygen via positivt trykk (f.eks. kontinuerlig positivt lufttrykk [CPAP], to-nivå positivt lufttrykk [BiPAP], intubering og mekanisk pustestøtte) 	<p>Seponer TALVEY permanent.</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).</p> <p>Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på intravenøs væsketilførsel eller økt oksygentilførsel.</p> <p>Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser.</p>	<p>Som overfor, eller administrer metylprednisolon 1 000 mg intravenøst daglig i 3 dager, i henhold til legens vurdering.</p> <p>Dersom ingen bedring eller dersom tilstanden forverres, vurder andre immunsuppressiva^e.</p>

^a Basert på ASTCT-gradering for CRS (Lee et al 2019).

^b Se preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger.

^c Ikke-responderende CRS behandles i henhold til institusjonens retningslinjer.

^d Forbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider).

^e Nesekateter med lav luftstrøm gir ≤ 6 l/minutt, og nesekateter med høy luftstrøm gir > 6 l/minutt.

Nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS

Ved første tegn på nevrologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal TALVEY utsettes og nevrologisk utredning vurderes. Andre årsaker til nevrologiske symptomer skal utelukkes. Det skal gis støttebehandling, som kan omfatte intensivbehandling, ved alvorlig eller livstruende ICANS (se pkt. 4.4). Anbefalinger for håndtering av ICANS er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Anbefalinger for håndtering av ICANS

ICANS-grad ^{a, b}	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
<p>Grad 1</p> <p>ICE^c-skår 7-9</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå^d: våkner spontant.</p>	<p>Håndtering av CRS som angitt i tabell 3.</p> <p>Overvåk nevrologiske symptomer og vurder nevrologisk konsultasjon og utredning, i henhold til legens vurdering.</p> <p>Utsett TALVEY til ICANS opphører.</p> <p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.</p>	<p>Overvåk nevrologiske symptomer og vurder nevrologisk konsultasjon og utredning, i henhold til legens vurdering.</p>

<p>Grad 2</p> <p>ICE^c-skår 3-6</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå^d: våkner av stemmer.</p>	<p>Administrer tocilizumab som angitt i tabell 3 for behandling av CRS.</p> <p>Dersom ingen bedring etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametason^e 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis ikke det allerede gis andre kortikosteroider. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.</p>	<p>Administrer deksametason^e 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.</p>
<p>Grad 3</p> <p>ICE^c-skår 0-2 (hvis ICE-skår er 0, men pasienten kan vekkes (f.eks. våken med total afasi) og er i stand til å gjennomføre vurdering)</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå^d: våkner av berøringsstimuli,</p> <p>eller krampeanfall^d, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk krampeanfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som opphører ved intervensjon, <p>eller økt intrakranielt trykk: fokalt/lokalt ødem på nevroskanning^d.</p>	<p>Administrer tocilizumab som angitt i tabell 3 for behandling av CRS.</p> <p>Administrer deksametason^e 10 mg intravenøst sammen med første dose av tocilizumab og gjenta dosering hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.</p>	<p>Administrer deksametason^e 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.</p>
<p>Grad 4</p> <p>ICE^c-skår 0 (Pasienten kan ikke vekkes og er ikke i stand til å gjennomføre ICE-vurdering)</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå^d enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasient som ikke kan vekkes eller som krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller 	<p>Administrer tocilizumab som angitt i tabell 3 for behandling av CRS.</p> <p>Administrer deksametason^e 10 mg intravenøst og gjenta dosering hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.</p> <p>Alternativt, vurder administrasjon av metylprednisolon 1 000 mg daglig intravenøst sammen med første dose av tocilizumab, og fortsett med metylprednisolon 1 000 mg daglig intravenøst i 2 eller flere dager.</p>	<p>Administrer deksametason^e 10 mg intravenøst hver 6. time. Forsett med deksametason til bedring til grad 1 eller bedre, deretter nedtrapping.</p> <p>Alternativt, vurder administrasjon av metylprednisolon 1 000 mg daglig intravenøst i 3 dager; hvis bedring, behandles som ovenfor.</p>
<p>Utsett TALVEY til ICANS opphører.</p> <p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov.</p> <p>Overvåk pasienten i 48 timer etter neste dose av TALVEY. Instruer pasienter om å oppholde seg i nærheten av et legesenter i forbindelse med overvåkning.</p>		
<p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov.</p> <p><u>Første forekomst:</u> Utsett TALVEY til ICANS opphører.</p> <p>Overvåk pasienten i 48 timer etter neste dose av TALVEY. Instruer pasienter om å oppholde seg i nærheten av et legesenter i forbindelse med overvåkning.</p> <p><u>Tilbakefall:</u> Seponer TALVEY permanent.</p>		

<ul style="list-style-type: none"> • stupor eller koma, <p>eller krampeanfald^d, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livstruende, langvarig krampeanfald (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske krampeanfald uten at baseline nås mellom anfallene, <p>eller motoriske funn^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyp fokal motorisk svakhet, slik som hemiparese eller paraparese, <p>eller økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem^d, med tegn/symptomer som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem på nevroskanning, eller • decerebral eller dekortikal posisjon, eller • kranienerve VI-lammelse, eller • papillødem, eller • Cushings triade. 	<p>Seponer TALVEY permanent.</p> <p>Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Vurder neurologisk konsultasjon og andre spesialister for videre utredning, etter behov.</p> <p>Ved økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem, se institusjonens retningslinjer for behandling.</p>
---	---

^a Behandling er avhengig av den mest alvorlige hendelsen som ikke kan tilskrives en annen årsak.

^b ASTCT 2019-gradering for ICANS.

^c Hvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering, vurderes: **Orientering** (orientert om år, måned, by, sykehus = 4 poeng); **Navnsetting** (navngi 3 objekter, f.eks. peke på klokke, penn, knapp = 3 poeng); **Følge kommandoer** (f.eks. "vis meg 2 fingre" eller "lukk øynene og rekk ut tungen" = 1 poeng); **Skriving** (evne til å skrive en standardsetning = 1 poeng); og **Konsentrasjon** (tell baklengs fra 100 med 10 om gangen = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering (ICANS av grad 4) = 0 poeng.

^d Kan ikke tilskrives en annen årsak.

^e Alle henvisninger til administrasjon av deksametason gjelder deksametason eller tilsvarende.

Tabell 5: Anbefalinger for håndtering av neurologisk toksisitet (unntatt ICANS)

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Tiltak
Neurologisk toksisitet ^a (unntatt ICANS)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til symptomer på neurologisk toksisitet opphører eller stabiliseres.^b
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til symptomer på neurologisk toksisitet bedres til grad 1 eller bedre.^b
	Grad 3 (første forekomst)	<ul style="list-style-type: none"> • Gi støttebehandling.
	Grad 3 (tilbakefall) Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer TALVEY permanent. • Gi støttebehandling, som kan omfatte intensivbehandling.

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

^b Se tabell 2 for anbefalinger for å gjenoppta TALVEY etter doseutsettelse.

Andre bivirkninger

Anbefalte dosemodifiseringer for andre bivirkninger er gitt i tabell 6.

Tabell 6: Anbefalte dosemodifiseringer for andre bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Dosemodifisering
Alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4)	Alle grader	<ul style="list-style-type: none"> • TALVEY opptrappingsdoser skal ikke administreres til pasienter med aktiv infeksjon. • Utsett TALVEY i opptrappingsfasen til infeksjon opphører.
	Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY i behandlingsfasen til infeksjon bedres til grad 2 eller bedre.

Cytopenier (se pkt. 4.4)	Absolutt nøytrofilitall under $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til absolutt nøytrofilitall er $0,5 \times 10^9/l$ eller høyere.
	Febril nøytropeni	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til absolutt nøytrofilitall er $1,0 \times 10^9/l$ eller høyere, og feber opphører.
	Hemoglobin under 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til hemoglobin er 8 g/dl eller høyere.
	Trombocytall under 25 000/mikrol Trombocytall mellom 25 000/mikrol og 50 000/mikrol med blødning	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til trombocytall er 25 000/mikrol eller høyere, og ingen tegn på blødning.
Oral toksisitet, inkludert vekttap (se pkt. 4.4)	Toksisitet som ikke responderer på støttebehandling	<p>Avbryt TALVEY til stabilisering eller bedring, og vurder å gjenoppta med modifisert plan som følger:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dersom dosen er 0,4 mg/kg hver uke, endre til 0,4 mg/kg annenhver uke • Dersom dosen er 0,8 mg/kg annenhver uke, endre til 0,8 mg/kg hver fjerde uke
Hudreaksjoner, inkludert neglesykdommer (se pkt. 4.4)	Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til bivirkning bedres til grad 1 eller <i>baseline</i>.
Andre ikke-hematologiske bivirkninger ^a (se pkt. 4.8)	Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Utsett TALVEY til bivirkning bedres til grad 1 eller <i>baseline</i>.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke TALVEY i den pediatrike populasjonen ved behandling av myelomatose.

Eldre (65 år eller eldre)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Begrensede eller ingen data er tilgjengelige for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

TALVEY er til subkutan bruk.

Nødvendig volum av TALVEY skal injiseres i abdomens subkutane vev (foretrukket injeksjonssted). Alternativt kan TALVEY injiseres i subkutan vev andre steder (f.eks. lår). Ved behov for flere injeksjoner skal TALVEY-injeksjoner ha minst 2 cm mellomrom.

TALVEY skal ikke injiseres i tatoveringer eller arr eller i områder hvor huden er rød, har blåmerker, er øm, hard eller ikke er intakt.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, inkludert livstruende eller fatale reaksjoner, kan oppstå hos pasienter som får TALVEY (se pkt. 4.8). Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrenset til feber, hypotensjon, frysninger, hypoksi, hodepine, takykardi og forhøyede transaminaser. Potensielt livstruende komplikasjoner av CRS kan omfatte hjertedysfunksjon, akutt lungesviktsyndrom, neurologisk toksisitet, nyre- og/eller leversvikt og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC).

Behandling med TALVEY skal innledes med opptrappingsfase i doseringen og legemidler til forbehandling (kortikosteroider, antihistaminer og antipyretika) skal administreres før hver dose av TALVEY i opptrappingsfasen for å redusere risiko for CRS. Pasienter skal overvåkes etter administrasjon som anvist. Hos pasienter som har fått CRS etter forrige dose, skal legemidler til forbehandling administreres før neste TALVEY-dose (se pkt. 4.2).

Personer som har fått CRS av grad 3 eller høyere ved tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler ble ekskludert fra kliniske studier. Det kan ikke utelukkes at tidligere alvorlig CRS ved kimerisk antigenreseptor (CAR) T-cellebehandling eller annen T-cellerelatert behandling kan påvirke sikkerheten til TALVEY. Mulige fordeler ved behandling skal veies nøyes mot risikoen for neurologiske hendelser, og det skal utvises økt forsiktighet ved administrering av TALVEY til disse pasientene.

Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår. Ved første tegn på CRS skal pasienter umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse, og støttebehandling og behandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider skal innledes basert på alvorlighetsgrad. Bruk av myeloide vekstfaktorer, særlig granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF), bør unngås ved CRS. TALVEY skal utsettes til CRS opphører (se pkt. 4.2).

Neurologisk toksisitet, inkludert ICANS

Alvorlig eller livstruende neurologisk toksisitet, inkludert ICANS, har forekommet etter behandling med TALVEY (se pkt. 4.8).

ICANS, inkludert fatale reaksjoner, har forekommet etter behandling med TALVEY. ICANS kan oppstå samtidig med CRS, etter opphør av CRS eller i fravær av CRS. Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan omfatte, men er ikke begrenset til, forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, desorientering, somnolens, letargi og bradyfreni.

Pasienter skal overvåkes for tegn eller symptomer på neurologisk toksisitet og behandles umiddelbart. Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell dersom tegn eller symptomer på neurologisk toksisitet, inkludert ICANS, oppstår. Ved første tegn på neurologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal pasienter umiddelbart evalueres og støttebehandling gis basert på alvorlighetsgrad. Pasienter som har fått ICANS av grad 2 eller høyere, skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter og overvåkes for tegn og symptomer i 48 timer etter neste dose av TALVEY.

Ved ICANS og annen neurologisk toksisitet skal TALVEY utsettes eller seponeres basert på alvorlighetsgrad, og behandlingsanbefalinger skal følges som anvist i tabell 4 (se pkt. 4.2).

Det foreligger ingen data på bruk av talkvetamab hos pasienter med myelomatose med CNS-involvering eller annen klinisk relevant CNS-patologi, da disse ble ekskludert fra studien på grunn av mulig risiko for ICANS.

På grunn av potensialet for ICANS, skal pasienter rådes til å unngå å kjøre eller håndtere maskiner i opptrappingsfasen og i 48 timer etter fullført opptrappingsfase, samt ved eventuell ny forekomst av neurologiske symptomer, til symptomene opphører (se pkt. 4.7).

Behandling av neurologisk toksisitet

Ved første tegn på neurologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal en neurologisk utredning vurderes. Andre årsaker til neurologiske symptomer skal utelukkes. TALVEY skal utsettes til bivirkningen opphører (se tabell 4). Det skal gis intensivbehandling og støttebehandling ved alvorlig eller livstruende neurologisk toksisitet.

Oral toksisitet

Oral toksisitet, inkludert dysgeusi, munntørrhet, dysfagi og stomatitt er svært vanlig etter behandling med TALVEY (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på oral toksisitet. Pasienter skal rådes til å oppsøke helsepersonell dersom tegn eller symptomer på oral toksisitet oppstår, og støttebehandling skal gis. Støttebehandling kan omfatte spyttstimulerende midler, munnskylling med steroider eller konsultasjon med ernæringsfysiolog. TALVEY skal avbrytes eller mindre hyppig dosering vurderes (se pkt. 4.2).

Over tid kan det oppstå betydelig vekttap (se pkt. 4.8). Vektendring skal overvåkes regelmessig under behandling. Klinisk signifikant vekttap skal utredes. TALVEY skal avbrytes eller mindre hyppig dosering vurderes (se pkt. 4.2).

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller fatale infeksjoner, har blitt rapportert hos pasienter som får TALVEY (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og under behandling med TALVEY, og hensiktsmessig behandling gis. Profylaktiske antimikrobielle legemidler skal administreres i henhold til lokale retningslinjer. TALVEY skal ikke gis til pasienter med aktiv alvorlig infeksjon. TALVEY skal utsettes som anvist (se pkt. 4.2). Pasienter skal instrueres om å rådføre seg med helsepersonell dersom tegn eller symptomer på en infeksjon oppstår.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har blitt rapportert hos pasienter som får TALVEY (se pkt. 4.8). Immunglobulinnivåer skal overvåkes under behandling med TALVEY. Intravenøs eller subkutan immunglobulinbehandling ble brukt til behandling av pasienter med hypogammaglobulinemi. Pasienter skal behandles i henhold til institusjonens lokale retningslinjer, inkludert infeksjonsforebygging, antibiotika- eller antiviral profylakse og administrasjon av immunglobulinestatning.

Cytopenier

Behandlingsrelatert nøytropeni, febril nøytropeni og trombocytopeni av grad 3 eller 4 har blitt observert hos pasienter som fikk TALVEY. De fleste cytopenier oppsto de første 8 til 10 ukene. Komplette blodcelletelling skal foretas ved baseline og regelmessig under behandling. Støttebehandling skal gis i henhold til institusjonens lokale retningslinjer. Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon. TALVEY skal utsettes som anvist (se pkt. 4.2).

Hudreaksjoner

TALVEY kan forårsake hudreaksjoner, inkludert utslett, makulopapuløst utslett, erytem, erytematøst utslett, samt neglesykdommer (se pkt. 4.8). Hudreaksjoner, inkludert forverring av utslett, skal overvåkes for tidlig intervensjon og behandling med kortikosteroider. Ved utslett av grad 3 eller høyere, eller forverring av utslett av grad 1 eller 2, skal det også administreres orale steroider. Ved hudreaksjoner uten utslett kan dosemodifisering vurderes (se tabell 6).

Ved hudreaksjoner og neglesykdommer skal TALVEY utsettes basert på alvorlighetsgrad og institusjonens retningslinjer skal følges (se pkt. 4.2).

Vaksiner

Immunrespons på vaksiner kan reduseres ved bruk av TALVEY. Sikkerhet ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter TALVEY-behandling har ikke blitt undersøkt. Vaksiner med levende virusvaksiner er ikke anbefalt i minst 4 uker før oppstart av behandling, under behandling og i minst 4 uker etter behandling.

Ved uventet eksponering under graviditet, se pkt. 4.6.

Fertile kvinner/prevensjon

Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av behandling med TALVEY. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose med TALVEY (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Talkvetamab medfører frigjøring av cytokiner (se pkt. 5.1) som kan hemme aktiviteten til cytokrom P450 (CYP)-enzymmer, og potensielt gi økt eksponering av CYP-substrater. Den høyeste risikoen for legemiddelinteraksjon forventes fra oppstart av opptrappingsfasen med talkvetamab og opptil 9 dager etter første behandlingsdose, samt under og etter CRS (se pkt. 4.4). Toksisitet eller legemiddelkonsentrasjon skal overvåkes for legemidler som er CYP (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substrater hvor minimale konsentrasjonsendringer kan medføre alvorlige bivirkninger. Dosen av CYP (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6)-substratlegemidler som brukes samtidig skal justeres ved behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av behandling med TALVEY.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose med TALVEY.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av TALVEY hos gravide kvinner eller data fra dyr for vurdering av risikoen til TALVEY ved graviditet. Det er kjent at humant IgG passerer placenta etter første trimester av graviditeten. Talkvetamab har derfor potensial til å overføres fra moren til fosteret

under utvikling. Effekten av TALVEY på fosteret under utvikling er ukjent. TALVEY er ikke anbefalt hos gravide kvinner og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Dersom TALVEY brukes under graviditet, kan det forventes redusert immunrespons på vaksiner hos nyfødte. Følgelig skal nyfødtevaksering med levende vaksiner som BCG-vaksine utsettes til 4 ukers alder.

Amming

Det er ukjent om talkvetamab blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Da potensialet for alvorlige bivirkninger av TALVEY hos spedbarn som ammes er ukjent, skal pasienter ikke amme under behandling med TALVEY og i minst 3 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av talkvetamab på fertilitet. Effekter av talkvetamab på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TALVEY har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for ICANS, har pasienter som får TALVEY risiko for nedsatt bevissthetsnivå (se pkt. 4.4). Pasienter skal instrueres om å unngå å kjøre og håndtere maskiner under og i 48 timer etter fullføring av i opptrappingsfasen (se pkt. 4.2), og til opphør av symptomer ved eventuell ny forekomst av nevrologiske symptomer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene var CRS (77 %), dysgeusi (72 %), hypogammaglobulinemi (67 %), neglesykdom (56 %), smerte i muskler og skjelett (48 %), anemi (47 %), hudsykdom (43 %), fatigue (43 %), vektreduksjon (40 %), utslett (39 %), munntørrhet (36 %), nøytropeni (35 %), feber (33 %), xerosis (32 %), trombocytopeni (30 %), øvre luftveisinfeksjon (29 %), lymfopeni (27 %), dysfagi (24 %), diaré (25 %), pruritus (23 %), hoste (23 %), smerte (22 %), nedsatt appetitt (22 %) og hodepine (20 %).

Alvorlige bivirkninger rapportert hos pasienter omfattet CRS (13 %), feber (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), covid-19 (3,2 %), bakterieinfeksjon (2,4 %), pneumoni (2,4 %), virusinfeksjon (2,4 %), nøytropeni (2,1 %) og smerte (2,1 %).

De hyppigste bivirkningene som medførte seponering av behandling var ICANS (1,1 %) og vektreduksjon (0,9 %).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til TALVEY ble evaluert hos 339 voksne pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose, inkludert pasienter behandlet med TALVEY i anbefalt doseringsregime med eller uten tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler i MonumenTAL-1. Median varighet av behandling var 7,4 (variasjonsbredde: 0,0 til 32,9) måneder.

Tabell 7 oppsummerer bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk TALVEY. Sikkerhetsdata for TALVEY ble også evaluert i populasjonen av alle behandlede pasienter (N = 501), der ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert.

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkninger hos pasienter med myelomatose behandlet med TALVEY i MonumenTAL-1 (N = 339)

Organklassesystem Bivirkning	Frekvens- kategori	Alle grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterieinfeksjon*	Svært vanlige	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Soppinfeksjon*	Svært vanlige	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Covid-19*#	Svært vanlige	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Øvre luftveisinfeksjon*	Svært vanlige	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis*#	Vanlige	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumoni*	Vanlige	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virusinfeksjon*	Vanlige	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Nøytropeni*	Svært vanlige	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemi*	Svært vanlige	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopeni	Svært vanlige	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopeni	Svært vanlige	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopeni	Svært vanlige	62 (18 %)	38 (11 %)
Blødning ¹	Vanlige	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febril nøytropeni	Vanlige	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Forstyrrelser i immunsystemet			
Cytokinfrigjøringsyndrom	Svært vanlige	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinemi ²	Svært vanlige	227 (67 %)	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Redusert appetitt	Svært vanlige	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokalemi	Svært vanlige	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatemi*	Svært vanlige	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnesemi	Svært vanlige	35 (11 %)	0
Nevrologiske sykdommer			
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom*	Svært vanlige	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopati ³	Svært vanlige	36 (11 %)	0
Hodepine*	Svært vanlige	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorisk dysfunksjon ⁴	Svært vanlige	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Svimmelhet*	Svært vanlige	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensorisk nevropati ⁵	Svært vanlige	34 (10 %)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Hoste*	Svært vanlige	78 (23 %)	0
Dyspné ^{6#}	Svært vanlige	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Oral smerte*	Svært vanlige	42 (12 %)	0
Gastrointestinale sykdommer			
Dysgeusi ^{†7}	Svært vanlige	245 (72 %)	0
Munntørrhet [‡]	Svært vanlige	122 (36 %)	0
Dysfagi	Svært vanlige	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diaré	Svært vanlige	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitt ⁸	Svært vanlige	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Kvalme	Svært vanlige	64 (19 %)	0
Forstoppelse	Svært vanlige	61 (18 %)	0
Abdominal smerte*	Svært vanlige	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Oppkast	Svært vanlige	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett*	Svært vanlige	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Hudsykdom*	Svært vanlige	145 (43 %)	0

Xerosis ⁹	Svært vanlige	109 (32 %)	0
Pruritus	Svært vanlige	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Neglesykdom*	Svært vanlige	191 (56 %)	0
Alopeci	Vanlige	30 (9 %)	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Smerte i muskler og skjelett*	Svært vanlige	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue*	Svært vanlige	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Vektreduksjon	Svært vanlige	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Feber*	Svært vanlige	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Smerte*	Svært vanlige	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Ødem ¹⁰	Svært vanlige	59 (17 %)	0
Reaksjon på injeksjonsstedet ¹¹	Svært vanlige	45 (13 %)	0
Frysninger	Svært vanlige	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Undersøkelser			
Redusert fibrinogen	Svært vanlige	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Forlenget aPTT	Svært vanlige	49 (15 %)	0
Transaminaseøkning ¹²	Svært vanlige	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Økt INR	Svært vanlige	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Økt gamma-glutamyltransferase	Svært vanlige	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Bivirkninger er kodet ved bruk av MedDRA versjon 24.0.

‡ Basert på CTCAE v4.03, maksimal toksisitetsgrad for dysgeusi er 2 og maksimal toksisitetsgrad for munntørrehet er 3.

* Gruppebetegnelse

Inkludert fatale utfall

¹ Blødning omfatter: konjunktivalblødning, epistakse, hematom, hematuri, nedre gastrointestinalblødning, periorbitalblødning, petekier, rektalblødning, subduralt hematom og vaginalblødning.

² Hypogammaglobulinemi omfatter: hypogammaglobulinemi og/eller forsøkspersoner med laboratorinivå av IgG under 500 mg/dl etter behandling med talkvetamab.

³ Encefalopati omfatter: uro, amnesi, afasi, bradyfreni, forvirringstilstand, delirium, desorientering, encefalopati, hallusinasjon, letargi, nedsatt hukommelse, rastløshet, søvnforstyrrelse og somnolens.

⁴ Motorisk dysfunksjon omfatter: dysgrafi, dysfoni, endret ganglag, muskelspaser, muskelsvakhet og tremor.

⁵ Sensorisk nevropati omfatter: dysestesi, hypoestesi, oral hypoestesi, nevralgi, perifer sensorisk nevropati, isjias og vestibulær nevronitt.

⁶ Dyspné omfatter: akutt respirasjonssvikt, dyspné, anstrengelsesutløst dyspné, respirasjonssvikt og takypné.

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

⁸ Stomatitt omfatter: cheilitt, glossitt, glossodyn, munnsår, oralt ubehag, oralt mukosaerytem, oral smerte, stomatitt, hoven tunge, ubehag i tungen, tungeerytem, tungeødem og sår på tungen.

⁹ Xerosis omfatter: tørre øyne, tørr hud og xerosis.

¹⁰ Ødem omfatter: væskeretensjon, gingival hevelse, hypervolemi, leddhevelse, leppehevelse, ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, perifer hevelse og hevelse.

¹¹ Reaksjon på injeksjonsstedet omfatter: ubehag på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, plakk på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet og reaksjon på injeksjonsstedet.

¹² Transaminaseøkning omfatter: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase og økte transaminaser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrikkingsyndrom

I MonumenTAL-1 (N = 339) oppsto CRS hos 77 % av pasientene. De fleste hendelsene var av grad 1 eller 2, og hendelser av grad 3 forekom hos 1,5 % av pasientene. Trettien prosent (31 %) av pasientene fikk mer enn én CRS-hendelse. De fleste hendelsene oppsto i opptrappingsfasen etter 0,01 mg/kg dose (29 %), 0,06 mg/kg dose (44 %), 0,3 mg/kg dose (hos pasienter som fikk dosering annenhver uke [hver 2. uke]; 33 %) eller første behandlingsdose (0,4 mg/kg [30 %] eller 0,8 mg/kg [12 %]). Mindre enn 4 % av CRS-hendelsene oppsto fra og med uke 5; alle hendelser var av grad 1. Median tid til CRS oppsto var 27 timer etter forrige dose, 91 % av hendelsene oppsto innen 48 timer etter forrige dose, og median varighet var 17 timer. Tocilizumab, kortikosteroider og tocilizumab i kombinasjon med kortikosteroider ble brukt til behandling av CRS ved henholdsvis 39 %, 5 % og 3,5 % av CRS-hendelsene. Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrenset til, feber (76 %), hypotensjon (15 %), frysninger (12 %), hypoksi (7 %), hodepine (4,7 %), takykardi (5 %) og forhøyede transaminaser (aspartataminotransferase [1,5 %] og alaninaminotransferase [0,9 %]).

Nevrologisk toksisitet

I MonumenTAL-1 (N = 339) ble hendelser med nevrologisk toksisitet rapportert hos 29 % av pasientene som fikk TALVEY. Hendelser med nevrologisk toksisitet var av grad 1 (17 %), grad 2 (11 %), grad 3 (2,3 %) eller grad 4 (0,3 %). Den hyppigst rapporterte hendelsen med nevrologisk toksisitet var hodepine (9 %).

Data for ICANS ble kun innhentet for fase 2 i MonumenTAL-1. Blant de 265 pasientene i fase 2 oppsto ICANS hos 9,8 % (n = 26) av pasientene. De fleste hendelsene var av grad 1 eller 2, og hendelser av grad 3 og 4 forekom hos 2,3 % av pasientene. De hyppigst rapporterte kliniske manifestasjonene av ICANS var forvirringstilstand (3,8 %), desorientering (1,9 %), somnolens (1,9 %) og nedsatt bevissthetsnivå (1,9 %). Sekstiåtte prosent (68 %) var samtidig med CRS (under eller innen 7 dager etter opphør av CRS). Tre prosent (3 %) av pasientene fikk mer enn én ICANS-hendelse. I tillegg ble én fatal ICANS-hendelse rapportert i MonumenTAL-1. De fleste pasientene fikk ICANS i opptrappingsfasen etter 0,01 mg/kg dose, 0,06 mg/kg dose eller første behandlingsdose (0,4 mg/kg eller 0,8 mg/kg) (3 % hver). Median tid til ICANS oppsto var 28 timer etter forrige dose, 68 % av hendelsene oppsto innen 48 timer etter forrige dose, 32 % av hendelsene oppsto senere enn 48 timer, og median varighet av ICANS var 9 timer.

Oral toksisitet

I MonumenTAL-1 (N = 339) hadde syttiåtte prosent (78 %) av pasientene hendelser av grad 1 eller 2, og hendelser av grad 3 forekom hos 2 % av pasientene. Hendelser med oral toksisitet, inkludert dysgeusi, munntørrhet, dysfagi og stomatitt, ble rapportert.

Alvorlige infeksjoner

I MonumenTAL-1 (N = 339) oppsto infeksjoner av grad 3 eller 4 hos 19 % av pasientene; fatale infeksjoner oppsto hos 1,5 % av pasientene - covid-19-pneumoni, fungal sepsis, infeksjon og septisk sjokk. Den hyppigst rapporterte (≥ 2 %) infeksjonen av grad 3 eller 4 var pneumoni. Febril nøyotropeni ble observert hos 1 % av pasientene, 1,2 % fikk alvorlig febril nøyotropeni. Se pkt. 4.4 for veiledning om overvåking og behandling.

Hypogammaglobulinemi

IgG-verdier under 500 mg/dl forenlig med hypogammaglobulinemi, har blitt rapportert etter baseline hos 64 % av pasientene behandlet med talkvetamab med 0,4 mg/kg ukentlig dose, 66 % av pasientene med 0,8 mg/kg dose annenhver uke og 71 % av pasientene med tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler (se pkt. 4.4).

Hudreaksjoner

I MonumenTAL-1 (N = 339) var de fleste tilfellene av utslett av grad 1 eller 2, og hendelser av grad 3 forekom hos 3,5 % av pasientene. Median tid fra første behandlingsdose til utslett oppsto var 22 dager. De fleste hudreaksjoner uten utslett var av grad 1 eller 2, og pruritus av grad 3 forekom hos 0,3 % av pasientene. Neglesykdommer forekom hos 56 % av pasientene og var av grad 1 eller 2. Se pkt. 4.4 for veiledning om behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Maksimal tolerert dose av talkvetamab har ikke blitt fastslått. I kliniske studier har doser opptil 1,2 mg/kg én gang hver 2. uke og 1,6 mg/kg én gang i måneden blitt administrert.

Behandling

Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Monoklonale antistoffer og legemiddel-antistoffkonjugater, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Talkvetamab er et immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin (IgG4 PAA) bispesifikt antistoff rettet mot GPRC5D- og CD3-reseptoren på T-celler.

Talkvetamab bidrar til økt T-cellemediert cytotoxicitet via rekruttering av T-celler som uttrykker CD3 til celler som uttrykker GPRC5D. Dette medfører aktivering av T-celler og induserer påfølgende lysis av celler som uttrykker GPRC5D, mediert av utskilt perforin og ulike granzymmer lagret i de sekretoriske vesiklene til cytotoxicke T-celler. Basert på uttrykk av GPRC5D på plasmaceller med minimal til ingen uttrykk påvist på B-celler og B-celleforstadier, er talkvetamab spesielt rettet mot myelomatoseceller.

Farmakodynamiske effekter

I løpet av den første behandlingsmåned med talkvetamab ble det observert aktivering og redistribusjon av T-celler og induksjon av serumcytokiner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt av TALVEY monoterapi ble evaluert hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i en åpen, multisenterstudie med én behandlingsgruppe, MonumenTAL-1. Studien inkluderte pasienter som hadde fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38-monoklonalt antistoff. Studien ekskluderte pasienter som hadde fått behandling med omdirigerende målstyrte T-celler siste 3 måneder, tidligere CRS av grad 3 eller høyere relatert til en behandling med omdirigerende målstyrte T-celler, allogene stamcelletransplantasjon siste 6 måneder, autolog stamcelletransplantasjon siste 3 måneder, slag eller krampeanfalle siste 6 måneder, CNS-involvement eller kliniske tegn på myelomatose med meningeal involvering, plasmacelleleukemi, aktiv eller dokumentert anamnese med autoimmun sykdom, unntatt vitiligo, restituert atopisk barneeksem, POEMS-syndrom, primær lettjedeamyloidose og tidligere Graves sykdom som var eutyroid basert på kliniske symptomer og laboratorianalyser. Pasienter fikk TALVEY 0,4 mg/kg subkutan ukentlig etter to opptrappingsdoser (0,01 og 0,06 mg/kg) i den første behandlingsuken, eller TALVEY 0,8 mg/kg subkutan annenhver uke (hver 2. uke) etter tre opptrappingsdoser (0,01, 0,06 og 0,3 mg/kg), frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter ble innlagt på sykehus for overvåkning i minst 48 timer etter hver TALVEY-dose i opptrappingsfasen.

Blant 143 pasienter behandlet med TALVEY 0,4 mg/kg ukentlig som ikke var eksponert for tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler, var median alder 67 (variasjonsbredde: 46 til 86) år, 55 % var menn, 90 % var kaukasiere og 8 % var mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. Pasientene hadde fått i median 5 (variasjonsbredde: 2 til 13) tidligere behandlinger, og 78 % av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Nittifire prosent (94 %) av pasientene var refraktære overfor forrige behandling, og 74 % var refraktære overfor en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38-antistoff. Blant 132 pasienter med tilgjengelige cytogenetikdata ved baseline, forelå høyrisikocytogenetikk (forekomst av t(4:14),

t(14:16) og/eller del(17p)) hos 31 % av pasientene. Tjuetre prosent (23 %) av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer.

Blant 145 pasienter behandlet med TALVEY 0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke) som ikke var eksponert for tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler, var median alder 67 (variasjonsbredde: 38 til 84) år, 57 % var menn, 86 % var kaukasiere og 6 % var mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. Pasientene hadde fått i median 5 (variasjonsbredde: 2 til 17) tidligere behandlinger, og 79 % av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Nittifire prosent (94 %) av pasientene var refraktære overfor forrige behandling, og 69 % var refraktære overfor en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38-antistoff. Blant 128 pasienter med tilgjengelige cytogenetikdata ved baseline, forelå høyrisikocytogenetikk (forekomst av t(4:14), t(14:16) og/eller del(17p)) hos 29 % av pasientene. Tjueseks prosent (26 %) av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer.

Effektresultater ble basert på total responsrate fastslått ved den uavhengige komiteens vurdering ved bruk av IMWG-kriterier. Median varighet av oppfølging hos pasienter som fikk TALVEY 0,4 mg/kg ukentlig var 18,8 måneder, og anslagsvis 51,5 % av respondere hadde vedvarende respons i minst 9 måneder.

Tabell 8: Effektresultater for MMY1001 (MonumenTAL-1) hos pasienter som fikk TALVEY 0,4 mg/kg ukentlig

	0,4 mg/kg ukentlig^a (N = 143)
Total responsrate (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 %
Svært god partiell respons (VGPR)	25,9 %
Partiell respons (PR)	14,7 %
Varighet av respons (DOR)	
Antall respondere	106
Median DOR (95 % KI) (måneder)	9,5 (6,7, 13,3)
Tid til første respons	
Antall respondere	106
Median (variasjonsbredde) (måneder)	1,2 (0,2, 10,9)
MRD-negativitetsrate^a	
MRD-negativitetsrate hos alle behandlede pasienter, n (%)	44 (30,8 %)
95 % KI (%)	(23,3, 39,0)
MRD-negativitetsrate ^b hos pasienter som oppnådde CR eller sCR	
Antall pasienter med CR eller bedre	N = 48
MRD-negativitetsrate, n (%)	26 (54,2 %)
95 % KI (%)	(39,2, 68,6)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom

^a MRD-negativitetsrate er definert som andelen av deltakere som oppnådde MRD-negativitetsstatus (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt etter første dose, og før progressiv sykdom (PD) eller påfølgende anti-myelombehandling.

^b MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall/progresjon/påfølgende behandling (eksklusiv) tas med.

Median varighet av oppfølging hos pasienter som fikk TALVEY 0,8 mg/kg annenhver uke var 12,7 måneder, og anslagsvis 76,3 % av respondere hadde vedvarende respons i minst 9 måneder.

Tabell 9: Effektresultater for MMY1001 (MonumenTAL-1) hos pasienter som fikk TALVEY 0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke)

	0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke)^a (N = 145)
Total responsrate (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 %

Svært god partiell respons (VGPR)	22,1 %
Partiell respons (PR)	11,0 %
Varighet av respons (DOR)	
Antall respondere	104
Median DOR (95 % KI) (måneders)	NE (13,0, NE)
Tid til første respons	
Antall respondere	104
Median (variasjonsbredde) (måneders)	1,3 (0,2, 9,2)
MRD-negativitetsrate^a	
MRD-negativitetsrate hos alle behandlede pasienter, n (%)	43 (29,7 %)
95 % KI (%)	(22,4, 37,8)
MRD-negativitetsrate ^b hos pasienter som oppnådde CR eller sCR	
Antall pasienter med CR eller bedre	N = 56
MRD-negativitetsrate, n (%)	24 (42,9 %)
95 % KI (%)	(29,7, 56,8)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom, NE = kan ikke anslås

^a MRD-negativitetsrate er definert som andelen av deltakere som oppnådde MRD-negativitetsstatus (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt etter første dose, og før progressiv sykdom (PD) eller påfølgende anti-myelombehandling.

^b MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall/progressjon/påfølgende behandling (eksklusiv) tas med.

ORR-resultater var sammenfallende på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert antall tidligere behandlingslinjer, refraktærhet overfor tidligere behandling og cytogenetisk risiko ved baseline.

Immunogenisitet

I MonumenTAL-1 ble 328 pasienter behandlet med subkutan talkvetamab monoterapi med 0,4 mg/kg ukentlig eller 0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke), med eller uten tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler, evaluert for antistoffer mot talkvetamab. Etter behandling med 0,4 mg/kg ukentlig eller 0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke), utviklet 106 av 328 pasienter (32,3 %) antistoffer mot talkvetamab.

Det begrensede antallet av forsøkspersoner som var positive for antistoff mot talkvetamab (ADA) og manglende informasjon om nøytraliserende ADA, utelukker en klar konklusjon om effekten av nøytraliserende ADA på kliniske parametere.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TALVEY i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dose 0,4 mg/kg ukentlig

Talkvetamab viste omtrent doseproporsjonal farmakokinetikk etter subkutan administrering i et doseområde på 0,005 til 0,8 mg/kg ukentlig (0,0125 til 2 ganger anbefalt dose på 0,4 mg/kg ukentlig). Gjennomsnittlig akkumuleringsratio mellom 1. og 7. ukentlige dose med talkvetamab 0,4 mg/kg var 3,9 og 4,5 ganger for henholdsvis C_{max} og AUC_{tau} .

Farmakokinetiske parametere for talkvetamab etter 1. og 7. anbefalte ukentlige dose på 0,4 mg/kg er vist i tabell 10.

Tabell 10: Farmakokinetiske parametere for talkvetamab etter første og syvende anbefalte ukentlig dose (0,4 mg/kg) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i MonumenTAL-1

Farmakokinetiske parametere	1. dose på 0,4 mg/kg	7. dose på 0,4 mg/kg
T _{max} (dager)	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·time/ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = Tid til C_{max} nås, C_{max} = Maksimal observert serumkonsentrasjon av talkvetamab, C_{trough} = Observert serumkonsentrasjon av talkvetamab før neste dose, AUC_{tau} = Areal under konsentrasjon-tid-kurven i det ukentlige doseringsintervallet. Data er angitt som gjennomsnitt ± standardavvik, unntatt for T_{max} som er angitt som median (minimum, maksimum).

Dose 0,8 mg/kg annenhver uke

Talkvetamab viste omtrent doseproporsjonal farmakokinetikk etter subkutan administrering i et doseområde på 0,8 mg/kg til 1,2 mg/kg annenhver uke (1,0 til 1,5 ganger anbefalt dose på 0,8 mg/kg annenhver uke). Gjennomsnittlig akkumuleringsratio mellom 1. og 5. dose annenhver uke med talkvetamab 0,8 mg/kg var 2,3 og 2,2 ganger for henholdsvis C_{max} og AUC_{tau}.

Farmakokinetiske parametere for talkvetamab etter 1. og 5. anbefalte vedlikeholdsdose på 0,8 mg/kg annenhver uke er vist i tabell 11.

Tabell 11: Farmakokinetiske parametere for talkvetamab etter første og femte anbefalte dose (0,8 mg/kg) annenhver uke (hver 2. uke) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i MonumenTAL-1

Farmakokinetiske parametere	1. dose på 0,8 mg/kg	5. dose på 0,8 mg/kg
T _{max} (dager)	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·time/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = Tid til C_{max} nås, C_{max} = Maksimal observert serumkonsentrasjon av talkvetamab, C_{trough} = Observert serumkonsentrasjon av talkvetamab før neste dose, AUC_{tau} = Areal under konsentrasjon-tid-kurven i intervallet med dosering hver 2. uke. Data er angitt som gjennomsnitt ± standardavvik, unntatt for T_{max} som er angitt som median (minimum, maksimum).

Absorpsjon

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen var vanlig verdi for talkvetamabs biotilgjengelighet 62 % ved subkutan administrering i forhold til intravenøs dosering.

Ved doseringsregime med 0,4 mg/kg ukentlig var median (variasjonsbredde) T_{max} for talkvetamab etter 1. og 7. behandlingsdose henholdsvis 3 (1 til 8) dager og 2 (1 til 6) dager.

Ved doseringsregime med 0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke) var median (variasjonsbredde) T_{max} for talkvetamab etter 1. og 5. behandlingsdose henholdsvis 3 (2 til 14) dager og 3 (1 til 8) dager.

Distribusjon

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen var vanlig verdi for distribusjonsvolumet 4,3 liter (22 % CV [variasjonskoeffisient]) for det sentrale kompartiment og 5,8 liter (83 % CV) for det perifere kompartiment.

Eliminasjon

Talkvetamab viste både lineær tidsuavhengig og tidsavhengig clearance. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen og post-hoc-parametere for deltakere som fikk subkutane doser (N = 392), er median total clearance 1,64 liter/døgn ved behandlingsstart og 0,80 liter/døgn ved *steady state*. Tidsavhengig clearance tilsvarte 48,8 % av total clearance ved behandlingsstart og falt deretter eksponensielt til < 5 % rundt uke 16. Konsentrasjon-tid-profilen i uke 16 vil nå 90 % av *steady-state*-konsentrasjonen for regimer med 0,4 mg/kg ukentlig eller 0,8 mg/kg annenhver uke. Median halveringstid i terminalfasen var 7,56 dager ved behandlingsstart og 12,2 dager ved *steady state*.

Spesielle populasjoner

Den farmakokinetiske analysen omfatter 86 % kaukasiere (n = 424), 9 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse (n = 43), 2,2 % asiater (n = 11) og 2,8 % av annen opprinnelse (n = 14). Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde opprinnelse eller etnisitet, kjønn og kroppsvekt (variasjonsbredde: 40 til 143 kg) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til talkvetamab.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til TALVEY hos pediatriske pasienter som er 17 år eller yngre har ikke blitt undersøkt.

Eldre

Resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at alder (33 til 86 år) ikke påvirker farmakokinetikken til talkvetamab. Kun begrensede data for pasienter ≥ 85 år var tilgjengelige (se tabell 12).

Tabell 12: Andel av eldre forsøkspersoner i farmakokinetikkstudiene av talkvetamab

	Alder 65-74 år (antall eldre /totalt antall)	Alder 75-84 år (antall eldre /totalt antall)	Alder 85 år+ (antall eldre /totalt antall)
Farmakokinetikkstudier	181/492	73/492	1/492

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av talkvetamab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har blitt utført. Resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at mild (60 ml/minutt \leq absolutt glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 90 ml/minutt) eller moderat (30 ml/minutt \leq absolutt GFR < 60 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker farmakokinetikken til talkvetamab signifikant. Ingen data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av talkvetamab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har blitt utført. Basert på NCI-klassifisering indikerer resultater fra populasjonsfarmakokinetiske analyser at mild nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1 til 1,5 ganger øvre normalgrense (ULN) og enhver aspartataminotransferase (ASAT)-verdi, eller totalbilirubin \leq ULN og ASAT > ULN) ikke påvirker farmakokinetikken til talkvetamab signifikant. Begrensede data (n = 2) er tilgjengelige hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon, mens ingen data er tilgjengelige hos deltakere med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Et surrogat molekyl ble godt tolerert i studier av generell toksisitet hos cynomolgusaper, men resultatene fra disse studiene gjennomført med normale friske aper har begrenset overføringsverdi til myelomatosepasienter.

Karsinogenitet og mutagenisitet

Ingen dyrestudier har blitt utført for å vurdere karsinogenitet eller gentoksisitet av talkvetamab.

Reproduksjonstoksikologi og fertilitet

Ingen dyrestudier har blitt utført for å evaluere effekter av talkvetamab på reproduksjon og fosterutvikling. Ingen studier har blitt utført for å evaluere effekter av talkvetamab på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

EDTA dinatriumsaltdihydrat
Eddiksyre, konsentrert
Polysorbat 20
Natriumacetattrihydrat
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Klargjort sprøyte

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved 15 °C – 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk; og vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke tilberedning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Legemiddel som har vært oppbevart mer enn 24 timer i kjøleskap eller mer enn 24 timer i romtemperatur, skal kastes.

Den klargjorte sprøyten skal oppbevares beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

TALVEY 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med lysegrønt flip-off lokk inneholdende 3 mg talkvetamab.

Pakningsstørrelse med 1 hetteglass.

TALVEY 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med fiolett flip-off lokk inneholdende 40 mg talkvetamab.

Pakningsstørrelse med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TALVEY hetteglass leveres som bruksklar injeksjonsvæske, oppløsning som ikke skal fortynnes før administrering.

TALVEY hetteglass med ulike konsentrasjoner skal ikke kombineres for å oppnå behandlingsdose.

Det skal brukes aseptisk teknikk ved klargjøring og administrering av TALVEY.

Klargjøring av TALVEY

- Bruk følgende referansetabeller ved klargjøring av TALVEY
 - Bruk tabell 13 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til 0,01 mg/kg dose ved bruk av TALVEY 2 mg/ml hetteglass.

Tabell 13: 0,01 mg/kg dose: Injeksjonsvolumer for TALVEY 2 mg/ml hetteglass

	Kroppsvekt (kg)	Total dose^a (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 1,5 ml)
0,01 mg/kg dose	35 til 39	0,38	0,19	1
	40 til 45	0,42	0,21	1
	46 til 55	0,5	0,25	1
	56 til 65	0,6	0,3	1
	66 til 75	0,7	0,35	1
	76 til 85	0,8	0,4	1
	86 til 95	0,9	0,45	1
	96 til 105	1,0	0,5	1
	106 til 115	1,1	0,55	1
	116 til 125	1,2	0,6	1
	126 til 135	1,3	0,65	1
	136 til 145	1,4	0,7	1
	146 til 155	1,5	0,75	1
156 til 160	1,6	0,8	1	

^a Total dose (mg) beregnes ut fra avrundet injeksjonsvolum (ml)

- Bruk tabell 14 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til 0,06 mg/kg dose ved bruk av TALVEY 2 mg/ml hetteglass.

Tabell 14: 0,06 mg/kg dose: Injeksjonsvolumer for TALVEY 2 mg/ml hetteglass

0,06 mg/kg dose	Kroppsvekt (kg)	Total dose^a (mg)	Injeksjonsvolum (ml)	Antall hetteglass (1 hetteglass = 1,5 ml)
	35 til 39	2,2	1,1	1
	40 til 45	2,6	1,3	1
	46 til 55	3	1,5	1
	56 til 65	3,6	1,8	2
	66 til 75	4,2	2,1	2
	76 til 85	4,8	2,4	2
	86 til 95	5,4	2,7	2
	96 til 105	6	3	2
	106 til 115	6,6	3,3	3
	116 til 125	7,2	3,6	3
	126 til 135	7,8	3,9	3
	136 til 145	8,4	4,2	3
146 til 155	9	4,5	3	
156 til 160	9,6	4,8	4	

^a Total dose (mg) beregnes ut fra avrundet injeksjonsvolum (ml)

- Bruk tabell 15 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til 0,4 mg/kg dose ved bruk av TALVEY 40 mg/ml hetteglass.

Tabell 15: 0,4 mg/kg dose: Injeksjonsvolumer for TALVEY 40 mg/ml hetteglass

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

^a Total dose (mg) beregnes ut fra avrundet injeksjonsvolum (ml)

- Bruk tabell 16 til å fastslå total dose, injeksjonsvolum og antall hetteglass, basert på pasientens kroppsvekt, til 0,8 mg/kg dose ved bruk av TALVEY 40 mg/ml hetteglass.

Tabell 16: 0,8 mg/kg dose: Injeksjonsvolumer for TALVEY 40 mg/ml hetteglass

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

^a Total dose (mg) beregnes ut fra avrundet injeksjonsvolum (ml)

- Sjekk at TALVEY injeksjonsvæske, oppløsning er fargeløs til lysegul. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller inneholder fremmedpartikler.
- Ta TALVEY-hetteglass av riktig styrke ut av kjøleskapet (2 °C – 8 °C) og temperer til romtemperatur (15 °C – 30 °C) i minst 15 minutter. TALVEY-hetteglass skal ikke varmes opp på annen måte.
- Når det er temperert, sving hetteglasset forsiktig i ca. 10 sekunder for blanding. Skal ikke ristes.
- Trekk opp nødvendig injeksjonsvolum av TALVEY fra hetteglasset(ene) i en passe stor sprøyte ved bruk av en overføringsnål.
 - Hvert injeksjonsvolum skal ikke overskride 2,0 ml. Doser større enn 2,0 ml skal fordeles likt på flere sprøyter.
- TALVEY er forlikelig med injeksjonsnåler av rustfritt stål og sprøytemateriell av polypropylen og polykarbonat.
- Erstatt overføringsnålen med en injeksjonsnål med passende størrelse.
- Dersom den klargjorte sprøyten oppbevares i kjøleskap, skal oppløsningen oppnå romtemperatur før administrering.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

03/2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.