

ANEKS I
SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, videti odeljak 4.8.

1. NAZIV LEKA

TALVEY 2 mg/ml rastvor za injekcije
TALVEY 40 mg/ml rastvor za injekcije

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TALVEY 2 mg/ml rastvor za injekcije

Jedna bočica od 1,5 ml sadrži 3 mg talkvetamaba (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml rastvor za injekcije

Jedna bočica od 1 ml sadrži 40 mg talkvetamaba (40 mg/ml).

Talkvetamab je humanizovano bispecifično antitelo klase imunoglobulina G4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) usmereno protiv G protein udruženih receptora porodice C, grupe 5, član D (engl. *G protein-coupled receptor family C group 5 member D*, GPRC5D) i receptora klastera diferencijacije 3 (engl. *cluster of differentiation 3*, CD3), proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary cells*, CHO) putem tehnologije rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekcije (injekcija).

Ovaj rastvor je bezbojan do bleđožut, ima pH 5,2 i osmolalnost od 287-290 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek TALVEY je kao monoterapija indikovao za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili najmanje 3 prethodne terapije, uključujući imunomodulatorni lek, inhibitor proteazoma i anti-CD38 antitelo, i kod kojih je na poslednjoj terapiji pokazana progresija bolesti.

4.2 Doziranje i način primene

Terapiju lekom TALVEY treba da započne i nadziru lekari iskusani u lečenju multiplog mijeloma.

Lek TALVEY mora biti primenjen od strane zdravstvenog radnika uz adekvatno osposobljeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu za zbrinjavanje teških reakcija, uključujući sindrom oslobađanja citokina (engl. *Cytokine Release Syndrome*, CRS) i neurološku toksičnost, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).

Doziranje

Pre svake doze leka TALVEY tokom faze postepenog povećavanja doze treba primeniti premedikaciju (videti u nastavku teksta).

Lek TALVEY treba primenjivati supkutano prema rasporedu doziranja jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje (na svake 2 nedelje), kao što je prikazano u Tabeli 1. Kod pacijenata koji primaju talkvetamab prema rasporedu doziranja 0,4 mg/kg telesne mase jednom nedeljno i koji su postigli odgovarajuć klinički odgovor koji je potvrđen u najmanje dve uzastopne procene bolesti, može se razmotriti prelazak na raspored doziranja 0,8 mg/kg telesne mase jednom u dve nedelje.

Tabela 1: Preporučena doza leka TALVEY

Raspored doziranja	Faza	Dan	Doza leka TALVEY ^a
Plan za primenu leka jednom nedeljno	Faza postepenog povećanja doze	1. dan	0,01 mg/kg
		3. dan ^b	0,06 mg/kg
		5. dan ^b	0,4 mg/kg
	Faza održavanja	Jednom nedeljno posle toga ^c	0,4 mg/kg
Plan za primenu leka jednom u dve nedelje	Faza postepenog povećanja doze	1. dan	0,01 mg/kg
		3. dan ^b	0,06 mg/kg
		5. dan ^b	0,4 mg/kg
		7. dan ^b	0,8 mg/kg
	Faza održavanja	Jednom na svake 2 nedelje posle toga ^c	0,8 mg/kg

^a Na osnovu stvarne telesne mase i primenjuje se supkutano.

^b Doza se može primeniti 2 do 4 dana nakon prethodne doze, a može se dati do 7 dana nakon prethodne doze kako bi se omogućilo povlačenje neželjenih reakcija.

^c Održavati razmak od najmanje 6 dana između doza koje se primenjuju jednom nedeljno i najmanje 12 dana između doza koje se primenjuju jednom u dve nedelje (na svake 2 nedelje).

Pacijente treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i treba ih pratiti tokom 48 sati nakon primene svih doza leka TALVEY u fazi postepenog povećavanja doze zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS i ICANS (videti odeljak 4.4).

Trajanje terapije

Pacijente treba lečiti lekom TALVEY do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Premedikacija

Sledeći lekovi koji se koriste kao premedikacija moraju se primeniti 1 do 3 sata pre svake doze leka TALVEY tokom faze postepenog povećavanja doze, kako bi se smanjio rizik od CRS (videti odeljak 4.4):

- Kortikosteroid (oralni ili intravenski deksametazon u dozi od 16 mg ili ekvivalent)
- Antihistaminik (oralni ili intravenski difenhidramin u dozi od 50 mg ili ekvivalent)
- Antipiretici (oralni ili intravenski paracetamol u dozi od 650 mg do 1000 mg ili ekvivalent)

Lekove za premedikaciju treba primeniti pre narednih doza kod pacijenata koji ponavljaju doze u okviru faze postepenog povećavanja doze leka TALVEY zbog odlaganja primene (videti Tabelu 2) ili kod pacijenata koji su imali CRS (videti Tabelu 3).

Prevenција infekcija

Pre započinjanja terapije lekom TALVEY, treba razmotriti profilaksu za prevenciju infekcija, u skladu sa lokalnim smernicama zdravstvene ustanove.

Odlaganje doza

Ako se doza leka TALVEY odloži, terapiju treba ponovo započeti na osnovu preporuka iz Tabele 2 i u skladu sa tim treba nastaviti sa doziranjem jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje (videti naslov Doziranje u prethodnom tekstu). Lekove za premedikaciju treba primeniti pre ponovnog započinjanja terapije lekom TALVEY, a pacijente treba pratiti u skladu sa tim (videti odeljak 4.2).

Tabela 2: Preporuke za ponovno započinjanje terapije lekom TALVEY nakon odlaganja doze

Raspored doziranja	Poslednja primenjena doza	Vreme od primene poslednje doze	Preporuka za primenu leka TALVEY*
Raspored doziranja jednom nedeljno	0,01 mg/kg	Više od 7 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 do 28 dana	Ponoviti 0,06 mg/kg
		Više od 28 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 do 35 dana	Ponoviti 0,4 mg/kg
		36 do 56 dana	Ponovo započeti sa 0,06 mg/kg
		Više od 56 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg
Raspored doziranja jednom u dve nedelje (na svake 2 nedelje)	0,01 mg/kg	Više od 7 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 do 28 dana	Ponoviti 0,06 mg/kg
		Više od 28 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 do 35 dana	Ponoviti 0,4 mg/kg
		36 do 56 dana	Ponovo započeti sa 0,06 mg/kg
		Više od 56 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 do 35 dana	Ponoviti 0,8 mg/kg
		36 do 56 dana	Ponovo započeti sa 0,4 mg/kg
		Više od 56 dana	Ponovo započeti sa 0,01 mg/kg

* Primeniti lekove za premedikaciju pre ponovnog započinjanja terapije lekom TALVEY. Nakon ponovnog započinjanja terapije lekom TALVEY, u skladu sa tim nastaviti sa doziranjem jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje (na svake 2 nedelje) (videti odeljak 4.2).

Prilagođavanja doze zbog neželjenih reakcija

Odlaganje doze može biti potrebno radi zbrinjavanja toksičnosti povezane sa lekom TALVEY (videti odeljak 4.4). Videti Tabelu 2 za preporuke o ponovnom započinjanju terapije lekom TALVEY nakon odlaganja doze.

Videti Tabele 3 i 4 za preporučena mere za lečenje CRS i ICANS. Videti Tabelu 6 za preporučena prilagođavanja doze u slučaju drugih neželjenih reakcija.

Sindrom oslobađanja citokina (CRS)

CRS treba prepoznati na osnovu kliničke slike (videti odeljak 4.4). Ostale uzroke povišene telesne temperature, hipoksije i hipotenzije treba proceniti i lečiti. Ako se sumnja na CRS, primenu leka TALVEY treba obustaviti dok se CRS ne povuče, a CRS treba lečiti u skladu sa preporukama datim u Tabeli 3. Potrebno je primeniti suportivnu terapiju za CRS, što može uključiti intenzivnu negu za težiak ili životno ugrožavajući CRS. Treba razmotriti sprovođenje laboratorijskih analiza za praćenje diseminovane intravaskularne koagulacije (engl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), hematoloških parametara, kao i funkcije pluća, srca, bubrega i jetre.

Tabela 3: Preporuke za lečenje CRS

CRS Gradus ^a	Mere povezane sa lekom TALVEY	Tocilizumab ^b	Kortikosteroidi ^c
-------------------------	-------------------------------	--------------------------	------------------------------

Gradus 1 Telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se CRS ne povuče. Primeniti lekove za premedikaciju pre naredne doze leka TALVEY.	Može se razmotriti.	Nije primenljivo
Gradus 2 Telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ uz jedno od sledećih stanja: • hipotenzija koja odgovara na davanje tečnosti i ne zahteva primenu vazopresora, ili • potreba za primenom kiseonika putem nazalne kanile sa niskim protokom^e ili sistema koji kiseonik isporučuje ispred lica pacijenta (engl. <i>blow-by</i>).	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se CRS ne povuče. Primeniti lekove za premedikaciju pre naredne doze leka TALVEY. Pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon primene naredne doze leka TALVEY. Uputiti pacijente da tokom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.	Primeniti tocilizumab ^e u dozi od 8 mg/kg intravenski tokom 1 sata (doza ne sme premašiti 800 mg). Po potrebi, ponoviti primenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovara na intravenske tečnosti ili na pojačano dodavanje kiseonika. Ograničiti na najviše 3 doze tokom perioda od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Ako nema poboljšanja u roku od 24 sata od započinjanja primene tocilizumaba, primeniti metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg intravenski dva puta na dan ili deksametazon u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastaviti primenu kortikosteroida, dok se događaj ne ublaži do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu tokom 3 dana.
Gradus 3 Telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ uz jedno od sledećih stanja: • hipotenzija koja zahteva primenu jednog vazopresora, uz vazopresin ili bez njega, ili • potreba za primenom kiseonika putem nazalne kanile sa visokim protokom^e, maske za lice, maske sa nepovratnim ventilom ili <i>Venturi</i> maske	<u>Trajanje < 48 sati</u> Kao za gradus 2. <u>Ponavljani događaj ili trajanje ≥ 48 sati</u> Trajno prekinuti primenu leka TALVEY.	Primeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg intravenski tokom 1 sata (doza ne sme premašiti 800 mg). Po potrebi, ponoviti primenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovara na intravenske tečnosti ili na pojačano dodavanje kiseonika. Ograničiti na najviše 3 doze tokom perioda od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Ako nema poboljšanja primeniti metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg intravenski dva puta na dan ili deksametazon (npr. 10 mg intravenski na svakih 6 sati). Nastaviti primenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu tokom 3 dana.

Gradus 4 Telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ uz jedno od sledećih stanja: • hipotenzija koja zahteva primenu više vazopresora (isključujući vazopresin), ili • potreba za primenom kiseonika putem ventilacije sa pozitivnim pritiskom (npr. kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], bifazični pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. <i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija, i mehanička ventilacija)	Trajno prekinuti primenu leka TALVEY.	Primeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg intravenski tokom 1 sata (doza ne sme premašiti 800 mg). Po potrebi, ponoviti primenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovara na intravenske tečnosti ili na pojačano dodavanje kiseonika. Ograničiti na najviše 3 doze tokom perioda od 24 sata; ukupno najviše 4 doze.	Postupite kao što je prethodno navedeno ili primenite metilprednizolon u dozi od 1000 mg na dan intravenski tokom 3 dana, prema odluci lekara. Ako nema poboljšanja ili ako se stanje pogorša, razmotriti primenu drugih imunosupresiva.^c
--	--	--	--

^a Na osnovu kriterijuma Američkog društva za transplantaciju i ćelijsku terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) za gradiranje CRS (Lee *et al*, 2019).

^b Za detalje videti Sažetak karakteristika leka za tocilizumab.

^c CRS koji ne odgovara na terapiju lečiti u skladu sa smernicama zdravstvene ustanove.

^d Pripisano CRS-u. Povišena telesna temperatura ne mora uvek da bude prisutna uz hipotenziju ili hipoksiju, jer je mogu maskirati intervencije kao što su terapija antipireticima ili anticitokinima (npr. tocilizumab ili kortikosteroidi).

^e Nazalna kanila sa niskim protokom ima protok ≤ 6 L/min, a nazalna kanila sa visokim protokom ima protok > 6 L/min.

Neurološka toksičnost, uključujući ICANS

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, primenu leka TALVEY treba obustaviti i razmotriti neurološku procenu. Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Treba obezbediti suportivnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu negu za težak ili životno ugrožavajući CRS (videti odeljak 4.4). Preporuke za lečenje ICANS su sažeto prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4: Preporuke za lečenje ICANS

ICANS Gradus ^{a, b}	Istovremeni CRS	Bez istovremenog CRS
Gradus 1 ICE ^c skor 7-9 ili smanjen stepen svesti ^d : pacijent se spontano budi.	Lečenje CRS u skladu sa Tabelom 3. Pratiti neurološke simptome i razmotriti konsultovanje neurologa i njegovu procenu, prema odluci lekara.	Pratiti neurološke simptome i razmotriti konsultovanje neurologa i njegovu procenu, prema odluci lekara.
	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se ICANS ne povuče. Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada.	
Gradus 2 ICE ^c skor 3-6 ili smanjen stepen svesti ^d : pacijent se budi na poziv	Primeniti tocilizumab u skladu sa Tabelom 3 za lečenje CRS. Ako nema poboljšanja nakon uvođenja tocilizumaba, primeniti deksametazon^e u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati, ako pacijent već ne uzima druge kortikosteroide. Nastaviti sa primenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu.	Primeniti deksametazon^e u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastaviti sa primenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu.
	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se ICANS ne povuče. Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi, razmotriti konsultovanje neurologa i drugih specijalista za dodatnu procenu. Pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon primene naredne doze leka TALVEY. Uputiti pacijente da tokom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.	
Gradus 3 ICE ^c skor 0-2 (Ako ICE skor iznosi 0, ali pacijent može da se probudi (npr. budnost uz globalnu afaziju) i može da se podvrgne proceni) ili mu je smanjen stepen svesti ^d : budi se samo na taktilni nadražaj, ili epileptični napadi ^d , što uključuje: • bilo koji klinički epileptični napad, fokalni ili generalizovani koji se brzo povlači, ili	Primeniti tocilizumab u skladu sa Tabelom 3 za lečenje CRS. Primeniti deksametazon^e u dozi od 10 mg intravenski sa prvom dozom tocilizumaba i ponavljati ovu dozu na svakih 6 sati. Nastaviti sa primenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu.	Primeniti deksametazon^e u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastaviti sa primenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu.
	Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi, razmotriti konsultovanje neurologa i drugih specijalista za dodatnu procenu. <u>Prva pojava:</u> Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se ICANS ne povuče.	

• nekonvulzivne epileptične napade na elektroencefalogramu (EEG) koji se povlače uz intervenciju, ili povišen intrakranijalni pritisak: fokalni/lokalni edem na snimcima nervnog sistema^d.	Pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon primene naredne doze leka TALVEY. Uputiti pacijente da tokom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove. <u>Ponovna pojava:</u> Trajno prekinuti primenu leka TALVEY.	
Gradus 4 ICE^c skor 0 (pacijent se ne može probuditi i ne može da se podvrgne proceni ICE skora) ili smanjen stepen svesti^d, što uključuje: • da se pacijent ne može probuditi ili se budi samo na grube ili ponavljane taktilne nadražaje ili • stupor ili komu, ili epileptični napadi^d, što uključuje: • životno ugrožavajuće produžene epileptične napade (> 5 minuta), ili • repetitivne kliničke epileptične napade ili električna pražnjenja, između kojih nema vraćanja na početno stanje, ili motorni nalazi^d: • duboka fokalna motorna slabost kao što je hemipareza ili parapareza, ili povišeni intrakranijalni pritisak/cerebralni edem^d, sa znacima/simptomima kao što su: • difuzni cerebralni edem na snimcima nervnog sistema, ili • decerebracioni ili dekortikacioni položaj, ili • pareza 6. kranijalnog nerva, ili • edem papile, ili • Kušingova trijada.	Primeniti tocilizumab u skladu sa Tabelom 3 za lečenje CRS. Primeniti deksametazon^e u dozi od 10 mg intravenski i ponavljati dozu na svakih 6 sati. Nastaviti sa primenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu. Kao drugu mogućnost razmotriti: sa prvom dozom tocilizumaba primeniti metilprednizolon u dozi od 1000 mg na dan intravenski, zatim nastaviti sa primenom metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan intravenski 2 ili više dana.	Primeniti deksametazon^e u dozi od 10 mg intravenski i ponavljati dozu na svakih 6 sati. Nastaviti sa primenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu. Kao drugu mogućnost razmotriti: primeniti metilprednizolon u dozi od 1000 mg na dan intravenski, tokom 3 dana; ako dođe do poboljšanja, postupati kako je prethodno navedeno.
Trajno prekinuti primenu leka TALVEY. Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi, razmotriti konsultovanje neurologa i drugih specijalista za dodatnu procenu. U slučaju povišenog intrakranijalnog pritiska/cerebralnog edema postupati u skladu sa lokalnim smernicama zdravstvene ustanove.		

- ^a Lečenje se određuje na osnovu najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.
- ^b ICANS gradiranje prema kriterijumima ASTCT 2019.
- ^c Ako pacijent može da se probudi i podvrgne proceni encefalopatije povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), treba proceniti: **orijentaciju** (orijentisanost prema godini, mesecu, gradu, bolnici = 4 boda); **imenovanje** (imenovanje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, dugme = 3 boda); **izvršavanje komandi** (npr. „pokažite mi 2 prsta“ ili „zatvorite oči i isplazite jezik“ = 1 bod); **pisanje** (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i **pažnju** (brojanje unazad po 10 od broja 100 = 1 bod). Ako pacijent ne može da se probudi i podvrgne ICE proceni (ICANS gradus 4) = 0 bodova.
- ^d Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.
- ^e Svi navodi za deksametazon odnose se na primenu deksametazona ili ekvivalenta.

Tabela 5: Preporuke za lečenje neurološke toksičnosti (izuzimajući ICANS)

Neželjena reakcija	Težina ^a	Mera
Neurološka toksičnost ^a (izuzimajući ICANS)	Gradus 1	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se simptomi neurološke toksičnosti ne povuku ili se stabilizuju.^b
	Gradus 2 Gradus 3 (prva pojava)	- Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do gradusa 1 ili nižeg.^b - Obezbediti suportivnu terapiju.
	Gradus 3 (ponovna pojava) Gradus 4	- Trajno prekinuti primenu leka TALVEY. - Obezbediti suportivnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu negu.

^a Na osnovu Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), verzija 4.03.

^b Videti Tabelu 2 za preporuke za ponovno započinjanje terapije lekom TALVEY nakon odlaganja doze.

Ostale neželjene reakcije

Preporučena prilagođavanja doze u slučaju pojave drugih neželjenih reakcija navedene su u Tabeli 6.

Tabela 6: Preporučena prilagođavanja doze u slučaju pojave drugih neželjenih reakcija

Neželjena reakcija	Težina	Prilagođavanje doze
Ozbiljne infekcije (videti odeljak 4.4)	Svi gradusi	- Kod pacijenata sa aktivnom infekcijom ne primenjivati lek TALVEY prema rasporedu postepenog povećavanja doze. - Obustaviti primenu leka TALVEY u fazi postepenog povećavanja doze, dok se infekcija ne povuče.
	Gradus 3-4	Obustaviti primenu leka TALVEY u fazi održavanja, dok se infekcija ne ublaži do gradusa 2 ili nižeg.
Citopenije (videti odeljak 4.4)	Ukupan broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok ukupan broj neutrofila ne bude $0,5 \times 10^9/L$ ili veći.
	Febrilna neutropenija	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok ukupan broj neutrofila ne bude $1,0 \times 10^9/L$ i dok se povišena telesna temperatura ne povuče.
	Koncentracija hemoglobina manja od 8 g/dL	Obustaviti primenu leka TALVEY, dok koncentracija hemoglobina ne bude 8 g/dL ili veća.

	Broj trombocita manji od 25000/mikrolitar Broj trombocita između 25 000/mikrolitar i 50000/mikrolitar uz krvarenje	• Obustaviti primenu leka TALVEY, dok broj trombocita ne bude 25000/mikrolitar i nema više znakova krvarenja.
Oralna toksičnost, uključujući gubitak telesne mase (videti odeljak 4.4)	Toksičnost koja ne odgovara na suportivnu terapiju	Privremeno prekinuti primenu leka TALVEY do postizanja stabilizacije ili poboljšanja i razmotriti ponovno započinjanje terapije po prilagođenom rasporedu, na sledeći način: • Ako je trenutna doza 0,4 mg/kg svake nedelje, promeniti na 0,4 mg/kg na svake dve nedelje • Ako je trenutna doza 0,8 mg/kg na svake dve nedelje, promeniti na 0,8 mg/kg na svake četiri nedelje
Reakcije kože, uključujući poremećaje noktiju (videti odeljak 4.4)	Gradus 3-4	• Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se ova neželjena reakcija ne ublaži do gradusa 1 ili do početnog stanja.
Druge nehematološke neželjene reakcije ^a (videti odeljak 4.8)	Gradus 3-4	• Obustaviti primenu leka TALVEY, dok se ova neželjena reakcija ne ublaži do gradusa 1 ili do početnog stanja.

^a Na osnovu Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), verzija 4.03.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka TALVEY u pedijatrijskoj populaciji za lečenje multiplog mijeloma.

Osobe starijeg životnog doba

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Nema podataka ili su dostupni samo ograničeni podaci o primeni kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Način primene

Lek TALVEY je namenjen za supkutanu upotrebu.

Potreban volumen leka TALVEY treba ubrizgati u potkožno tkivo abdomena (preferirano mesto ubrizgavanja). Druga mogućnost je da se lek TALVEY ubrizga u potkožno tkivo drugih delova tela

(npr. u butinu). Ako je potrebno primeniti više injekcija, razmak između mesta ubrizgavanja leka TALVEY mora da bude najmanje 2 cm.

Lek TALVEY se ne sme primenjivati u područja na kojima je koža tetovirana ili sa ožiljcima, niti u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osetljiva, tvrda ili oštećena.

Za uputstva o rukovanju ovim lekom pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Sindrom oslobađanja citokina (CRS)

Kod pacijenata koji primaju lek TALVEY može se javiti CRS, uključujući po život opasne ili reakcije sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Klinički znaci i simptomi CRS-a mogu, između ostalog, da uključe pireksiju, hipotenziju, jezu, hipoksiju, glavobolju, tahikardiju i povišene vrednosti transaminaza. Potencijalno po život opasne komplikacije CRS-a mogu da uključe poremećaj srčane funkcije, sindrom akutnog respiratornog distresa, neurološku toksičnost, insuficijenciju bubrega i/ili jetre i diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIC).

Da bi se smanjio rizik od CRS-a, terapiju lekom TALVEY treba započeti prema rasporedu postepenog povećavanja doze, uz primenu premedikacije (kortikosteroida, antihistaminika i antipiretika) pre svake doze leka TALVEY tokom tog perioda. Potrebno je sprovesti i odgovarajuće praćenje pacijenata nakon primene leka. Kod pacijenata koji su posle prethodne doze doživeli CRS, pre naredne doze leka TALVEY potrebno je primeniti premedikaciju (videti odeljak 4.2).

Osobe koje su uz bilo koju prethodnu terapiju koja preusmerava T-ćelije doživele CRS 3. ili višeg gradusa bile su isključene iz kliničkih ispitivanja. Ne može se isključiti mogućnost da teški CRS kod prethodne primene T-ćelija sa himeričkim antigenskim receptorom (engl. *chimeric antigen receptor T-cell*, CAR-T) ili drugih aktivatora T-ćelija utiče na bezbednost leka TALVEY. Potrebno je pažljivo odmeriti potencijalne koristi od terapije u odnosu na rizik od neuroloških događaja i povećati opreznost kad se lek TALVEY primenjuje kod takvih pacijenata.

Pacijentima treba reći da potraže lekarsku pomoć ako primete znake ili simptome CRS-a. Na prvi znak CRS-a treba odmah proceniti potrebu za hospitalizacijom pacijenata i uvesti potpunu terapiju, tocilizumab i/ili kortikosteroide, zavisno od težine događaja. Tokom CRS-a treba izbegavati primenu mijeloidnih faktora rasta, naročito faktora stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF). Primenu leka TALVEY treba odložiti dok se CRS ne povuče (videti odeljak 4.2).

Neurološka toksičnost, uključujući ICANS

Nakon terapije lekom TALVEY zabeležene su ozbiljne ili po život opasne neurološke toksičnosti, uključujući ICANS (videti odeljak 4.8).

Posle primene leka TALVEY beleži se pojava ICANS, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom. ICANS može da se javi istovremeno sa CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili čak u odsustvu CRS-a.

Klinički znaci i simptomi ICANS-a mogu, između ostalog, da uključuju konfuznost, smanjen stepen svesti, dezorijentisanost, somnolenciju, letargiju i bradifreniju.

Pacijente treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma neurološke toksičnosti koju treba odmah lečiti. Pacijentima treba reći da potraže lekarsku pomoć ako primete znake ili simptome neurološke toksičnosti, uključujući ICANS. Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, pacijente treba odmah proceniti i pružiti potpurnu terapiju, zavisno od težine događaja. Pacijente kod kojih se razvije ICANS 2. ili većeg gradusa treba uputiti da ostanu u blizini zdravstvene ustanove i nadzirati ih zbog moguće pojave znakova i simptoma tokom 48 sati posle primene naredne doze leka TALVEY.

U slučaju razvoja ICANS-a i drugih neuroloških toksičnosti potrebno je odložiti ili prekinuti terapiju lekom TALVEY, zavisno od težine događaja, i postupati po preporukama navedenim u Tabeli 4 (videti odeljak 4.2).

Ne postoje podaci o primeni talkvetamaba kod pacijenata sa zahvaćenošću centralnog nervnog sistema (CNS) mijelomom ili drugim klinički značajnim patologijama CNS-a kao rezultat njihovog isključenja iz ispitivanja zbog potencijalnog rizika od ICANS-a.

Zbog mogućeg razvoja ICANS-a pacijentima treba reći da ne upravljaju vozilima ni mašinama tokom perioda postepenog povećavanja doze i još 48 sati po završetku ovog perioda, kao i u slučaju nove pojave bilo kojih neuroloških simptoma, sve dok se oni ne povuku (videti odeljak 4.7).

Postupanje u slučaju neurološke toksičnosti

Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba razmotriti neurološku procenu. Potrebno je isključiti druge moguće uzroke neuroloških simptoma. Primenu leka TALVEY treba odložiti sve dok se neželjena reakcija ne povuče (videti Tabelu 4). U slučaju teških ili po život opasnih neuroloških toksičnosti treba primeniti intenzivnu negu i potpurnu terapiju.

Oralna toksičnost

Posle terapije lekom TALVEY vrlo se često javljaju oralne toksičnosti, uključujući disgeuziju, suva usta, disfagiju i stomatitis (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma oralne toksičnosti. Pacijentima treba reći da potraže lekarsku pomoć ako primete znake ili simptome oralne toksičnosti, koju treba zbrinuti potpurnom terapijom. Potporna terapija može da uključi lekove koji podstiču lučenje pljuvačke, vodicu za usta koja sadrži steroide ili savetovanje sa nutricionistom. Potrebno je privremeno prekinuti terapiju lekom TALVEY ili eventualno smanjiti učestalosti njegove primene (videti odeljak 4.2).

S vremenom može da dođe do znatnog gubitka telesne mase (videti odeljak 4.8). Tokom terapije treba redovno kontrolisati promene telesne mase. Klinički značajan gubitak telesne mase zahteva dalju procenu. Potrebno je privremeno prekinuti terapiju lekom TALVEY ili razmotriti smanjenje učestalosti njegove primene (videti odeljak 4.2).

Ozbiljne infekcije

Kod pacijenata koji su primali lek TALVEY prijavljene su ozbiljne, uključujući po život opasne ili infekcije sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pre i tokom terapije lekom TALVEY pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije, pa ih na odgovarajući način lečiti. Potrebno je primeniti profilaktičke antimikrobne lekove u skladu sa lokalnim vodičima. Lek TALVEY se ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnom ozbiljnom infekcijom. Primenu leka TALVEY treba odložiti kad je to indikovano (videti odeljak 4.2). Pacijente treba uputiti da potraže lekarsku pomoć ako se pojave znaci ili simptomi koji upućuju na infekciju.

Hipogamaglobulinemija

Kod pacijenata koji su primali lek TALVEY prijavljena je pojava hipogamaglobulinemije (videti odeljak 4.8). Tokom terapije lekom TALVEY treba pratiti koncentraciju imunoglobulina. Kod

pacijenata se hipogamaglobulinemija lečila intravenskom ili supkutanom terapijom imunoglobulinima. Pacijente treba lečiti u skladu sa vodičima lokalnih zdravstvenih ustanova, uključujući primenu mera predostrožnosti za sprečavanje infekcija, antibiotsku ili antivirusnu profilaksu i nadoknadu imunoglobulina.

Citopenije

Kod pacijenata koji su primali lek TALVEY, tokom terapije zabeležene su pojave neutropenije, febrilne neutropenije i trombocitopenije 3. ili 4. gradusa. Većina slučajeva citopenije zabeležena je u prvih 8 - 10 nedelja. Na početku terapije treba uraditi kompletnu krvnu sliku, i potom je periodično kontrolisati tokom terapije. Potrebno je osigurati potpurnu terapiju u skladu sa vodičima lokalnih zdravstvenih ustanova.

Pacijente sa neutropenijom treba pratiti zbog moguće pojave znakova infekcije. Po potrebi treba odložiti primenu leka TALVEY (videti odeljak 4.2).

Reakcije kože

Lek TALVEY može da uzrokuje reakcije kože, uključujući osip, makulo-papularni osip, eritem i eritemski osip, kao i poremećaje noktiju (videti odeljak 4.8). Reakcije kože, uključujući progresiju osipa, treba pratiti u cilju rane intervencije i terapije kortikosteroidima. U slučaju osipa 3. ili većeg gradusa ili osipa 1. ili 2. gradusa koji se pogoršava dolazi u obzir i primena oralnih steroida. U slučaju reakcija kože koje ne uključuju osip može se razmotriti korekcija doze (videti Tabelu 6).

U slučaju reakcija kože i poremećaja noktiju potrebno je odložiti terapiju lekom TALVEY, zavisno od težine događaja, i pratiti u skladu sa vodičima lokalnih zdravstvenih ustanova. (videti odeljak 4.2).

Vakcine

Tokom terapije lekom TALVEY imunski odgovor na vakcine može da bude smanjen. Nije ispitivana bezbednost vakcinisanja živim virusnim vakcinama tokom ili posle terapije lekom TALVEY. Vakcinisanje živim virusnim vakcinama se ne preporučuje najmanje 4 nedelje pre početka terapije, tokom njenog trajanja i još najmanje 4 nedelje po završetku terapije.

Za neočekivano izlaganje leku u trudnoći videti odeljak 4.6.

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Kod žena u reproduktivnom periodu potrebno je utvrditi status trudnoće pre početka terapije lekom TALVEY. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i još 3 meseca nakon poslednje doze leka TALVEY (videti odeljak 4.6).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Talkvetamab izaziva oslobađanje citokina (videti odeljak 5.1), koje može da suprimira aktivnost enzima citohroma P450 (CYP) i potencijalno poveća izloženost supstratima CYP enzima. Očekuje se da je rizik od interakcije između lekova najveći od početka postepenog povećavanja doze talkvetamaba do 9 dana nakon primene prve terapijske doze odnosno tokom i nakon CRS-a (videti odeljak 4.4). Potrebno je pratiti toksična dejstva ili koncentracije lekova koji su supstrati CYP enzima (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), a kod kojih minimalne promene koncentracija mogu da izazovu ozbiljne neželjene reakcije. Po potrebi treba prilagoditi dozu istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati CYP enzima (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod žena

Kod žena u reproduktivnom periodu treba utvrditi status trudnoće pre početka terapije lekom TALVEY. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i još 3 meseca nakon poslednje doze leka TALVEY.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni leka TALVEY kod trudnica, kao ni podataka iz ispitivanja na životinjama da bi se ocenio rizik primene leka TALVEY tokom trudnoće. Poznato je da ljudska IgG antitela prolaze kroz posteljicu nakon prvog trimestra trudnoće. Zbog toga talkvetamab može da pređe sa majke na plod u razvoju. Nisu poznata dejstva leka TALVEY na plod u razvoju. Primena leka TALVEY se ne preporučuje kod trudnica, ni kod žena u reproduktivnom periodu a koje ne koriste kontracepciju.

Ako se lek TALVEY primenjuje tokom trudnoće, kod novorođenčadi se može očekivati smanjen imunski odgovor na vakcine. Zato vakcinisanje novorođenčeta živim vakcinama, kao što je BCG, treba odložiti dok ono ne navrši 4 nedelje.

Dojenje

Nije poznato da li se talkvetamab izlučuje u majčino mleko. Zbog toga što nije poznat potencijal za razvoj ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, pacijentkinjama treba savetovati da ne doje tokom terapije lekom TALVEY i još najmanje 3 meseca pošto prime poslednju dozu tog leka.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu talkvetamaba na plodnost. U studijama na životinjama nisu se ocenjivala dejstva talkvetamaba na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek TALVEY značajno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Zbog mogućeg razvoja ICANS-a pacijenti koji primaju lek TALVEY izloženi su riziku od smanjenog stepena svesti (videti odeljak 4.4). Pacijente treba uputiti da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama tokom perioda postepenog povećavanja doze i još 48 sati po završetku ovog perioda (videti odeljak 4.2), kao i u slučaju nove pojave bilo kojih neuroloških simptoma, sve dok se oni ne povuku.

4.8 Neželjene reakcije

Sažeti prikaz profila bezbednosti

Najčešće neželjene reakcije bile su CRS (77%), disgeuzija (72%), hipogamaglobulinemija (67%), poremećaj noktiju (56%), bol u mišićima i kostima (48%), anemija (47%), poremećaj kože (43%), zamor (43%), smanjenje telesne mase (40%), osip (39%), suva usta (36%), neutropenija (35%), pireksija (33%), kseroza (32%), trombocitopenija (30%), infekcija gornjih disajnih puteva (29%), limfopenija (27%), disfagija (24%), dijareja (25%), pruritus (23%), kašalj (23%), bol (22%), smanjen apetit (22%) i glavobolja (20%).

Ozbiljne neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata uključivale su CRS (13%), pireksiju (5%), ICANS (3,8%), sepsu (3,8%), COVID-19 (3,2%), bakterijsku infekciju (2,4%), pneumoniju (2,4%), virusnu infekciju (2,4%), neutropeniju (2,1%) i bol (2,1%).

Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije bile su ICANS (1,1%) i smanjenje telesne mase (0,9%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka TALVEY procenjena je u studiji MonumenTAL-1 sprovedenoj na 339 odraslih pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom, uključujući pacijente koji su primali lek TALVEY po preporučenom režimu doziranja, nezavisno od prethodne primene terapije koja preusmerava T-ćelije. Medijana trajanja terapije iznosila je 7,4 (raspon: 0,0 - 32,9) meseca.

U Tabeli 7 sažeto su prikazane neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su primali lek TALVEY. Podaci o bezbednosti primene leka TALVEY procenjeni su i u celoj lečenoj populaciji (N=501) bez identifikovanih dodatnih neželjenih reakcija.

U nastavku su navedene neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja, prikazane po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj kategoriji učestalosti neželjene reakcije su prikazane od najozbiljnijih ka lakšima.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom na terapiji lekom TALVEY u studiji MonumenTAL-1 (N=339)

Klasa sistema organa Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti	Svi Gradusi (%)	Gradus 3 ili 4 (%)
Infekcije i infestacije			
Bakterijska infekcija*	Veoma često	40 (12%)	11 (3,2%)
Gljivična infekcija*	Veoma često	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19* [#]	Veoma često	63 (19%)	10 (2,9%)
Infekcija gornjih disajnih puteva*	Veoma često	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsa* [#]	Često	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumonija*	Često	23 (7%)	11 (3,2%)
Virusna infekcija*	Često	23 (7%)	6 (1,8%)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Neutropenija*	Veoma često	119 (35%)	103 (30%)
Anemija*	Veoma često	158 (47%)	99 (29%)
Trombocitopenija	Veoma često	101 (30%)	71 (21%)
Limfopenija	Veoma često	91 (27%)	83 (25%)
Leukopenija	Veoma često	62 (18%)	38 (11%)
Hemoragija ¹	Često	27 (8%)	5 (1,5%)
Febrilna neutropenija	Često	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Poremećaji imunog sistema			
Sindrom oslobađanja citokina	Veoma često	260 (77%)	5 (1,5%)
Hipogamaglobulinemija ²	Veoma često	227 (67%)	0
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Smanjeni apetit	Veoma često	76 (22%)	4 (1,2%)
Hipokalemija	Veoma često	55 (16%)	12 (3,5%)
Hipofosfatemija*	Veoma često	49 (15%)	21 (6%)
Hipomagnezemija	Veoma često	35 (11%)	0
Poremećaji nervnog sistema			
Sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema*	Veoma često	26 (10%)	6 (2,3%)
Encefalopatija ³	Veoma često	36 (11%)	0
Glavobolja*	Veoma često	69 (20%)	2 (0,6%)

Poremećaj motorne funkcije ⁴	Veoma često	38 (11%)	2 (0,6%)
Vrtoglavica*	Veoma često	42 (12%)	8 (2,4%)
Senzorna neuropatija ⁵	Veoma često	34 (10%)	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Kašalj*	Veoma često	78 (23%)	0
Dispneja ^{6#}	Veoma često	39 (12%)	5 (1,5%)
Bol u ustima*	Veoma često	42 (12%)	0
Gastrointestinalni poremećaji			
Disgeuzija ^{‡7}	Veoma često	245 (72%)	0
Suva usta [‡]	Veoma često	122 (36%)	0
Disfagija	Veoma često	82 (24%)	3 (0,9%)
Dijareja	Veoma često	84 (25%)	4 (1,2%)
Stomatitis ⁸	Veoma često	67 (20%)	4 (1,2%)
Mučnina	Veoma često	64 (19%)	0
Konstipacija	Veoma često	61 (18%)	0
Abdominalni bol*	Veoma često	35 (10%)	1 (0,3%)
Povraćanje	Veoma često	34 (10%)	2 (0,6%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip*	Veoma često	132 (39%)	12 (3,5%)
Poremećaj kože*	Veoma često	145 (43%)	0
Kseroza ⁹	Veoma često	109 (32%)	0
Pruritus	Veoma često	79 (23%)	1 (0,3%)
Poremećaj noktiju*	Veoma često	191 (56%)	0
Alopecija	Često	30 (9%)	0
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva			
Bol u mišićima i kostima *	Veoma često	164 (48%)	12 (3,5%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Zamor*	Veoma često	147 (43%)	12 (3,5%)
Smanjena telesna masa	Veoma često	134 (40%)	11 (3,2%)
Pireksija*	Veoma često	113 (33%)	6 (1,8%)
Bol*	Veoma često	76 (22%)	7 (2,1%)
Edem ¹⁰	Veoma često	59 (17%)	0
Reakcija na mestu primene injekcije ¹¹	Veoma često	45 (13%)	0
Jeza	Veoma često	39 (12%)	1 (0,3%)
Ispitivanja			
Smanjena vrednost fibrinogena	Veoma često	52 (15%)	12 (3,5%)
Produženo aPTT	Veoma često	49 (15%)	0
Povećane vrednosti transaminaze ¹²	Veoma često	48 (14%)	12 (3,5%)
Produženo INR	Veoma često	47 (14%)	1 (0,3%)
Povećana vrednost gama-glutamilttransferaza	Veoma često	36 (11%)	16 (4,7%)

Neželjene reakcije su klasifikovane po verziji 24,0 Medicinskog rečnika za regulatorne poslove (engl, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA),

‡ Prema verziji 4,03 CTCAE kriterijuma, za disgeuziju je maksimalni gradus toksičnosti 2, a za suva usta 3,

* Grupni pojam

Uključuje događaj(e) sa smrtnim ishodom

¹ Krvarenje uključuje: konjunktivalno krvarenje, epistaksu, hematom, hematuriju, krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta, periorbitalno krvarenje, petehije, rektalno krvarenje, subduralni hematom i vaginalnu hemoragiju

-
- ² Hipogamaglobulinemija uključuje: hipogamaglobulinemiju i/ili laboratorijske vrednosti IgG-a < 500 mg/dL nakon terapije talkvetamabom,
 - ³ Encefalopatija uključuje: agitaciju, amneziju, afaziju, bradifreniju, konfuziju, delirijum, dezorijentiranost, encefalopatiju, halucinacije, letargiju, poremećaj pamćenja, nemir, poremećaj spavanja i somnolenciju,
 - ⁴ Poremećaj motorne funkcije uključuje: disgrafiju, disfoniju, poremećaj hoda, mišićne grčeve, mišićnu slabost i tremor,
 - ⁵ Senzorna neuropatija uključuje: dizesteziju, hipoesteziju, oralnu hipoesteziju, neuralgiju, perifernu senzornu neuropatiju, išijas i vestibularni neuronitis,
 - ⁶ Dispneja uključuje: akutnu insuficijenciju respiratornog sistema, dispneju, dispneju pri naporu, respiratornu insuficijenciju i tahipneju,
 - ⁷ Disgeuzija uključuje: ageuziju, disgeuziju, hipogeuziju i poremećaj čula ukusa,
 - ⁸ Stomatitis uključuje: heilitis, glositis, glosodiniju, ulceracije u ustima, neprijatan osećaj u ustima, eritem sluzokože usta, bol u ustima, stomatitis, oticanje jezika, neprijatan osećaj u jeziku, eritem jezika, edem jezika i ulceracije jezika,
 - ⁹ Kseroza uključuje: suve oči, suhu kožu i kserozu,
 - ¹⁰ Edem uključuje: zadržavanje tečnosti, otok desni, hipervolemiju, otoke zglobova, otoke usana, edem, periferni edem, periorbitalni edem, periferne otoke i otoke,
 - ¹¹ Reakcija na mestu primene injekcije uključuje: neprijatan osećaj na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije, krvarenje na mestu primene injekcije, zapaljenje na mestu primene injekcije, iritaciju na mestu primene injekcije, plak na mestu primene injekcije, pruritus na mestu primene injekcije, osip na mestu primene injekcije i reakciju na mestu primene injekcije,
 - ¹² Povećane vrednosti transaminaza uključuju: povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze i povećane vrednosti transaminaza
-

Opis odabranih neželjenih reakcija

Sindrom oslobađanja citokina

U studiji MonumenTAL-1 (N=339) CRS se javio kod 77% pacijenata. Većina tih događaja bila je težine 1. ili 2. gradusa, a kod 1,5% pacijenata zabeleženi su događaji 3. gradusa. Kod 31% pacijenata zabeleženo je više od jednog događaja CRS-a. Većina događaja registrovana je za vreme perioda postepenog povećavanja doze, i to nakon primene doze od 0,01 mg/kg (29%), doze od 0,06 mg/kg (44%) i doze od 0,3 mg/kg (za pacijente koji su ovaj lek primali na svake 2 nedelje; 33%), odnosno posle primene prve terapijske doze (0,4 mg/kg [30%] ili 0,8 mg/kg [12%]). Manje od 4% slučajeva CRS-a zabeleženo je od 5. nedelje nadalje i svi su bili težine 1. gradusa. Medijana vremena do početka CRS-a iznosila je 27 sati nakon primene poslednje doze, 91% događaja se javilo unutar 48 sati od poslednje doze, a medijana trajanja događaja bila je 17 sati. Za terapiju CRS-a koristili su se tocilizumab u 39% slučajeva, kortikosteroidi u 5% slučajeva i kombinacija tocilizumaba i kortikosteroida u 3,5% slučajeva. Klinički znaci i simptomi CRS-a mogu, između ostalog, da uključuju pireksiju (76%), hipotenziju (15%), jezu (12%), hipoksiju (7%), glavobolju (4,7%), tahikardiju (5%) i povećane vrednosti transaminaza (aspartat aminotransferaze [1,5%] i alanin aminotransferaze [0,9%]).

Neurološka toksičnost

U studiji MonumenTAL-1 (N=339) neurološka toksičnost je zabeležena kod 29% pacijenata koji su primali lek TALVEY. Slučajevi neurološke toksičnosti bili su 1. gradusa (17%), 2. gradusa (11%), 3. gradusa (2,3%) ili 4. gradusa (0,3%). Najčešće prijavljena neurološka toksičnost bila je glavobolja (9%).

Podaci o ICANS-u prikupljeni su samo u studiji 2. faze MonumenTAL-1. Od 265 pacijenata koji su učestvovali u 2. fazi, ICANS je zabeležen kod 9,8% (n=26). Većina događaja bila je težine 1. ili 2. gradusa, a kod 2,3% pacijenata zabeleženi su događaji 3. i 4. gradusa. Najčešće prijavljene kliničke manifestacije ICANS-a bile su konfuznost (3,8%), dezorijentisanost (1,9%), somnolencija (1,9%) i

smanjen stepen svesti (1,9%). U 68% slučajeva ICANS se javio istovremeno sa CRS-om (tokom CRS-a ili unutar 7 dana pošto se povukao). Kod 3% pacijenata zabeleženo je više od jednog događaja ICANS-a. Štaviše, u studiji MonumenTAL-1 prijavljen je jedan slučaj ICANS-a sa smrtnim ishodom. Kod većine pacijenata ICANS se javio za vreme perioda postepenog povećavanja doze, i to posle primene doze od 0,01 mg/kg i doze od 0,06 mg/kg, odnosno nakon prve terapijske doze (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (3% za svaku dozu). Medijana vremena do pojave ICANS-a iznosila je 28 sati od primene poslednje doze, 68% događaja nastupilo je unutar 48 sati od poslednje doze, 32% događaja nastupilo je posle 48 sati, a medijana trajanja ICANS-a iznosila je 9 sati.

Oralna toksičnost

U studiji MonumenTAL-1 (N=339) 78% pacijenata imalo je događaj 1. ili 2. gradusa, a 2% događaj 3. gradusa. Prijavljeni događaji oralne toksičnosti uključivali su disgeuziju, suva usta, disfagiju i stomatitis.

Ozbiljne infekcije

U studiji MonumenTAL-1 (N=339) 19% pacijenata imalo je infekcije 3. ili 4. gradusa, a kod 1,5% pacijenata javile su se infekcije sa smrtnim ishodom - pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19, gljivična sepsa, infekcija i septički šok. Najčešće prijavljena ($\geq 2\%$) infekcija 3. ili 4. gradusa bila je pneumonija. Kod 1% pacijenata zabeležena je febrilna neutropenija, koja je u 1,2% slučajeva bila ozbiljna. Videti odeljak 4.4 za vodič za praćenje i terapiju.

Hipogamaglobulinemija

Posle početka ispitivanja vrednosti IgG < 500 mg/dl koje ukazuju na hipogamaglobulinemiju prijavljene su kod 64% pacijenata na terapiji talkvetamabom u dozi od 0,4 mg/kg jednom nedeljno, 66% onih koji su primali dozu od 0,8 mg/kg svake 2 nedelje i 71% onih koji su prethodno primali terapiju koja preusmerava T-ćelije (videti odeljak 4.4).

Reakcije kože

U studiji MonumenTAL-1 (N=339) većina slučajeva osipa bila je težine 1. ili 2. gradusa, a kod 3,5% pacijenata zabeleženi su događaji 3. gradusa. Medijana vremena od primene prve terapijske doze do pojave osipa iznosila je 22 dana. Većina toksičnosti kože koje nisu uključivale osip bila je težine 1. ili 2. gradusa, a kod 0,3% pacijenata zabeležen je pruritus 3. gradusa. Kod 56% pacijenata javili su se poremećaji noktiju težine 1. ili 2. gradusa. Videti odeljak 4.4 za vodič za terapiju.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije putem nacionalnog sistema prijavljivanja neželjenih reakcija, dostupno na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije

<https://www.alims.gov.rs>.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znaci

Nije utvrđena maksimalna podnošljiva doza talkvetamaba. U kliničkim ispitivanjima su primenjivane doze do 1,2 mg/kg jednom na svake 2 nedelje, odnosno 1,6 mg/kg jednom mesečno.

Terapija

U slučaju predoziranja pacijenta treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih dejstava i treba odmah uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostala monoklonska antitela i konjugati antitela i leka

ATC kod: L01FX29

Mehanizam dejstva

Talkvetamab je bispecifično IgG4-PAA (imunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin) antitelo usmereno na GPRC5D i receptor CD3 na T-ćelijama.

Talkvetamab podstiče citotoksičnost posredovanu T-ćelijama tako što privlači T-ćelije koje ekspresiraju CD3 do ćelija koje ekspresiraju GPRC5D. To dovodi do aktivacije T-ćelija i posledične lize ćelija koje ekspresiraju GPRC5D u procesu posredovanom izlučenim perforinom i raznim granzimima smeštenim u sekretornim vezikulama citotoksičnih T-ćelija. S obzirom na ekspresiju GPRC5D na plazma ćelijama, koja je minimalna ili potpuno izostaje na B-ćelijama i prekursorima B-ćelija, talkvetamab ciljano deluje specifično na ćelije multiplog mijeloma.

Farmakodinamska dejstva

Tokom prvog meseca terapije talkvetamabom primetne su aktivacija i preraspodela T-ćelija, kao i indukcija citokina u serumu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost leka TALVEY u monoterapiji ocenjivana je kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u otvorenom, multicentričnom ispitivanju sa jednom grupom (MonumenTAL-1). U to ispitivanje su bili uključeni pacijenti koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteazoma, imunomodulacioni lek i monoklonsko antitelo na CD38. Ova studija je isključivala pacijente koji su u protekla 3 meseca primili terapiju koja preusmerava T-ćelije, oni koji su doživeli CRS gradusa 3. ili višeg i povezani sa bilo kojom terapijom koja preusmerava T-ćelije, pacijenti koji su u proteklih 6 meseci bili podvrgnuti alogenom presađivanju matičnih ćelija, koji su se u protekla 3 meseca podvrgnuli autolognom presađivanju matičnih ćelija ili koji su u proteklih 6 meseci doživeli moždani udar ili konvulzije, kao ni pacijenti sa zahvaćenošću centralnog nervnog sistema (CNS) ili kliničkim znacima zahvaćenosti moždanih opni multiplim mijelomom, pacijenti sa leukemijom plazma ćelija, i aktivnom ili dokumentovanom prethodnom autoimunom bolešću, uz izuzetak vitiliga, pedijatrijskog atopijskog dermatitisa koji se povukao, sindroma POEMS, primarne amiloidoze lakih lanaca, i prethodne Grejvesove bolesti koja je bila eutireoidna na osnovu kliničkih simptoma i laboratorijskih analiza.

Pacijenti su primali lek TALVEY u supkutanoj dozi od 0,4 mg/kg jednom nedeljno posle dve titracijske doze (0,01 i 0,06 mg/kg) u prvoj nedelji terapije, odnosno TALVEY u supkutanoj dozi od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje posle tri titracijske doze (0,01; 0,06 i 0,3 mg/kg). Terapija se nastavljala do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti su bili hospitalizovani radi praćenja tokom najmanje 48 sati posle primene svake doze leka TALVEY tokom perioda postepenog povećavanja doze.

Kod 143 pacijenta koji su primali lek TALVEY u dozi od 0,4 mg/kg jednom nedeljno koji prethodno nisu primali terapiju za preusmeravanje T-ćelija, medijana starosti bila je 67 (raspon: 46 - 86) godina, 55% pacijenata su bili muškarci, 90% pripadnici bele rase, a 8% pripadnici crne rase ili Afroamerikanci. Pacijenti su prethodno primili medijanu od 5 (raspon: 2 - 13) terapija, a 78% od njih prethodno je bilo podvrgnuto autolognom presađivanju matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT). Devedeset i četiri posto (94%) pacijenata bili su refraktorni na poslednju primljenu terapiju, a 74% su bili refraktorni na inhibitor proteazoma, imunomodulacioni lek i antitelo na CD38. Od 132 pacijenta za koje su bili dostupni podaci o početnom citogenetskom riziku, 31% njih imalo je faktore

velikog citogenetskog rizika (prisutnost t(4:14), t(14:16) i/ili del(17p)). Dvadeset i tri posto (23%) pacijenata imalo je ekstramedularne plazmocitome.

Među 145 pacijenata koji su primali lek TALVEY u dozi od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje koji prethodno nisu primali terapiju koja preusmerava T-ćelije, medijana starosti bila je 67 (raspon: 38 - 84) godina, 57% pacijenata činili su muškarci, 86% pripadnici bele rase, a 6% pripadnici crne rase ili Afroamerikanci. Pacijenti su prethodno primili medijanu od 5 (raspon: 2 - 17) terapija, a 79% od njih prethodno je bilo podvrgnuto autolognom presađivanju matičnih ćelija (ASCT). Devedeset i četiri posto (94%) pacijenata bili su refraktorni na poslednju primljenu terapiju, a 69% su bili refraktorni na inhibitor proteazoma, imunomodulacioni lek i antitelo na CD38. Od 128 pacijenata za koje su bili dostupni podaci o početnom citogenetskom riziku, 29% je imalo faktore velikog citogenetskog rizika (prisustvo t(4:14), t(14:16) i/ili del(17p)). Dvadeset i šest posto (26%) pacijenata imalo je ekstramedularne plazmocitome.

Rezultati za efikasnost bazirali su se na stopi ukupnog odgovora prema oceni Nezavisnog nadzornog odbora na bazi kriterijuma Međunarodne radne grupe za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG). Medijana trajanja praćenja pacijenata koji su primali lek TALVEY u dozi od 0,4 mg/kg jednom nedeljno iznosila je 18,8 meseci, a procenjuje se da je kod 51,5% pacijenata koji su odgovorili na terapiju odgovor ostao održan tokom najmanje 9 meseci.

Tabela 8: Rezultati efikasnosti iz studije MMY1001 (MonumenTAL-1) kod pacijenata koji su primali lek TALVEY 0,4 mg/kg jednom nedeljno

	0,4 mg/kg nedeljno^a (N=143)
Stopa ukupnog odgovora (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Strogo definisani potpuni odgovor (engl. <i>Stringent complete response</i> , sCR)	23,8%
Kompletnan odgovor (engl. <i>Complete response</i> , CR)	9,8%
Veoma dobar parcijalni odgovor (engl. <i>Very good partial response</i> , VGPR)	25,9%
Parcijalni odgovor (engl. <i>Partial response</i> , PR)	14,7%
Trajanje odgovora (engl. <i>Duration of response</i>, DOR)	
Broj pacijenata sa odgovorom	106
Medijana DOR (95% CI) (meseci)	9,5 (6,7; 13,3)
Vreme do prvog odgovora	
Broj pacijenata sa odgovorom	106
Medijana (raspon) (meseci)	1,2 (0,2; 10,9)
Stopa negativnog nalaza na MRD ^a	
Stopa negativnog nalaza na MRD kod svih lečenih pacijenata, n (%)	44 (30,8%)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Stopa negativnog nalaza na MRD ^b kod pacijenata koji postižu CR ili sCR	
Broj pacijenata koji su postigli potpuni ili bolji odgovor	N=48
Stopa negativnog nalaza na MRD, n (%)	26 (54,2%)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI (engl. *confidence interval*)= interval pouzdanosti; MRD (engl. *minimal residual disease*) =minimalna rezidualna bolest;

- ^a Stopa negativnog nalaza na MRD se definiše kao procenat učesnika koji su postigli negativni nalaz na MRD (pri graničnoj vrednosti 10^{-5}) u bilo kojoj vremenskoj tački nakon primene početne doze, i pre progresije bolesti (PD) ili posle primene sledeće terapije za mijelom.
- ^b U obzir su se uzimale samo procene MRD-a (granična vrednost za testiranje: 10^{-5}) sprovedene unutar 3 meseca od postizanja potpunog odgovora/potpunog odgovora po strogim kriterijumima do smrti/progresije bolesti/sledeće terapije (isključive).

Medijana trajanja praćenja za pacijente koji su primali lek TALVEY 0,8 mg/kg jednom u dve nedelje bila je 12,7 meseci; procenjeno je da je 76,3% onih koji su odgovorili zadržalo odgovor najmanje 9 meseci.

Tabela 9: Rezultati efikasnosti iz studije MMY1001 (MonumenTAL-1) kod pacijenata koji su primali lek TALVEY 0,8 mg/kg jednom u dve nedelje

	0.8 mg/kg jednom u dve nedelje^a (N=145)
Ukupna stopa odgovora (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Strogo definisani potpuni odgovor (sCR)	29,7%
Kompletan odgovor (CR)	9,0%
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	22,1%
Parcijalni odgovor (PR)	11,0%
Trajanje odgovora (DOR)	
Broj pacijenata sa odgovorom	104
Medijana DOR (95% CI) (meseci)	NE (13,0; NE)
Vreme do prvog odgovora	
Broj pacijenata sa odgovorom	104
Medijana (raspon) (meseci)	1,3 (0,2; 9,2)
Stopa negativnog nalaza na MRD ^a	
Stopa negativnog nalaza na MRD kod svih lečenih pacijenata, n (%)	43 (29,7%)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Stopa negativnog nalaza na MRD ^b kod pacijenata koji postižu CR ili sCR	
Broj pacijenata sa CR ili boljim	N=56
Stopa negativnog nalaza na MRD, n (%)	24 (42,9%)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI= interval pouzdanosti; MRD=minimalna rezidualna bolest; NE (engl. *not estimable*) =ne može se proceniti

- ^a Stopa negativnog nalaza na MRD se definiše kao procenat učesnika koji su postigli negativni nalaz na MRD (pri graničnoj vrednosti od 10^{-5}) u bilo kojoj vremenskoj tački posle primene početne doze, i pre progresije bolesti (PD) ili posle primene sledeće terapije za mijelom.
- ^b U obzir su se uzimale samo procene MRD-a (granična vrednost za testiranje: 10^{-5}) sprovedene u 3 meseca od postizanja potpunog odgovora/potpunog odgovora po strogim kriterijumima do smrti/progresije bolesti/sledeće terapije (isključive).

Rezultati za ORR bili su dosledni u svim unapred definisanim podgrupama, uključujući podgrupe po broju prethodnih terapijskih linija, refraktornosti na prethodnu terapiju i citogenetskom riziku na početku ispitivanja.

Imunogenost

U studiji MonumenTAL-1, 328 pacijenata koji su primali supkutano talkvetamab kao monoterapiju u dozi od 0,4 mg/kg jednom nedeljno ili 0,8 mg/kg jednom u dve nedelje, sa prethodnom terapijom za preusmeravanje T ćelije ili bez nje, procenjavano je na antitela na talkvetamab. Po primanju terapije 0,4 mg/kg jednom nedeljno ili 0,8 mg/kg jednom u dve nedelje, 106 od 328 pacijenata (32,3%) razvili su antitela na talkvetamab.

Ograničeni broj ispitanika pozitivnih na anti-talkvetamab antitela (engl. *anti-drug antibody*, ADA) i odsustvo informacija o neutralizujućim ADA, onemogućuju donošenje jasnog zaključka o uticaju neutralizujućih ADA na kliničke parametre.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka TALVEY u svim podgrupama pedijatrijske populacije za terapiju multiplog mijeloma (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Za ovaj lek je izdata takozvana „uslovna dozvola za lek“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će najmanje jednom godišnje da procenjuje nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2 Farmakokinetički podaci

Doza od 0,4 mg/kg jednom nedeljno

Nakon supkutane primene doza u rasponu od 0,005 do 0,8 mg/kg jednom nedeljno (doza koja iznosi 0,0125 - 2 puta vrednost preporučene doze od 0,4 mg/kg jednom nedeljno) farmakokinetika talkvetamaba bila je približno proporcionalna dozi. Srednja vrednost odnosa akumulacije između 1. i 7. doze talkvetamaba od 0,4 mg/kg jednom nedeljno iznosila je 3,9 puta za C_{max} i 4,5 puta za AUC_{tau} .

U Tabeli 10 su prikazani farmakokinetički parametri talkvetamaba posle primene 1. i 7. preporučene doze od 0,4 mg/kg jednom nedeljno.

Tabela 10: Farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primene prve i sedme preporučene doze (0,4 mg/kg jednom nedeljno) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u studiji MonumenTAL-1

Farmakokinetički parametri	1. doza od 0,4 mg/kg	7. doza od 0,4 mg/kg
t_{max} (dana)	2,93 (0,98 - 7,75) (n=21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n=13)
C_{max} (ng/ml)	1568 ± 1185 (n=21)	3799 ± 2411 (n=13)
C_{trough} (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2548 ± 1308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	178101 ± 130802 (n=17)	607297 ± 371399 (n=10)

t_{max} = vreme do postizanja C_{max} ; C_{max} = maksimalna zabeležena koncentracija talkvetamaba; C_{trough} = zabeležena koncentracija talkvetamaba u serumu pre primene sledeće doze; AUC_{tau} = površina ispod krive koncentracije leka kroz vreme tokom nedeljnog intervala primene. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija, uz izuzetak T_{max} , koji je prikazan kao medijana (minimum - maksimum).

Doza od 0,8 mg/kg na svake dve nedelje

Posle supkutane primene doza u rasponu 0,8 mg/kg do 1,2 mg/kg na svake 2 nedelje (doza koja iznosi 1,0-1,5 puta preporučene doze od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje) farmakokinetika talkvetamaba bila je

približno proporcionalna dozi. Srednja vrednost odnosa akumulacije između 1. i 5. doze talkvetamaba od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje iznosila je 2,3 puta za C_{max} i 2,2 puta za AUC_{tau} .

U Tabeli 11 su prikazani farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primene 1. i 5. preporučene doze održavanja od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje.

Tabela 11: Farmakokinetički parametri talkvetamaba nakon primene prve i pete preporučene doze (0,8 mg/kg na svake 2 nedelje) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u studiji MonumenTAL-1

Farmakokinetički parametri	1. doza od 0,8 mg/kg	5. doza od 0,8 mg/kg
t_{max} (dana)	2,83 (1,68 - 13,98) (n=33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n=19)
C_{max} (ng/ml)	2507 ± 1568 (n=33)	4161 ± 2021 (n=19)
C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675764 ± 399680 (n=28)	1021059 ± 383417 (n=17)

t_{max} = vreme do postizanja C_{max} ; C_{max} = maksimalna zabeležena koncentracija talkvetamaba; C_{trough} = zabeležena koncentracija talkvetamaba u serumu pre primene sledeće doze; AUC_{tau} = površina ispod krive koncentracije leka kroz vreme tokom 2-nedeljnog intervala primene. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija, uz izuzetak T_{max} , koji je prikazan kao medijana (minimum - maksimum).

Resorpcija

Prema populacionom farmakokinetičkom modelu, uobičajena vrednost biološke raspoloživosti talkvetamaba iznosila je 62% posle supkutane u odnosu na intravensku primenu.

Kod primene doze od 0,4 mg/kg jednom nedeljno, medijana (raspon) T_{max} talkvetamaba iznosila je 3 (1 - 8) dana posle 1. terapijske doze i 2 (1 - 6) dana posle 7. terapijske doze.

Kod primene doze od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje, medijana (raspon) T_{max} talkvetamaba iznosila je 3 (2 - 14) dana posle 1. terapijske doze i 3 (1 - 8) dana posle 5. terapijske doze.

Distribucija

Na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela, uobičajena vrednost volumena distribucije iznosila je 4,3 l (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]: 22%) za centralni odeljak i 5,8 l (CV: 83%) za periferni odeljak.

Eliminacija

Talkvetamab je pokazao linearni vremenski nezavisan i vremenski zavisn klirens. Na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela i *post hoc* parametara zabeleženih kod učesnika koji su primali supkutane doze (N=392), medijana ukupnog klirensa iznosila je 1,64 l na dan na početku terapije i 0,80 l na dan u stanju ravnoteže. Vremenski zavisn klirens činio je 48,8% ukupnog klirensa na početku terapije, a zatim se on eksponencijalno smanjivao do vrednosti < 5% oko približno 16. nedelje. Profil koncentracije leka u funkciji vremena dostigao bi 16. nedelje 90% koncentracije karakteristične za stanje ravnoteže i uz dozu od 0,4 mg/kg jednom nedeljno i uz onu od 0,8 mg/kg na svake 2 nedelje. Medijana terminalnog poluvremena iznosila je 7,65 dana na početku terapije i 12,2 dana u stanju ravnoteže.

Posebne populacije

Populacionu farmakokinetičku analizu činilo je 86% pripadnika bele rase (n=424), 9% pripadnika crne rase (n=43), 2,2% Azijata (n=11) i 2,8% pripadnika drugih rasa (n=14). Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, ni rasa, ni etničko poreklo, pol, niti telesna masa (raspon: 40 - 143 kg) nisu u klinički značajnoj meri uticali na farmakokinetiku talkvetamaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika leka TALVEY nije se ispitivala kod pedijatrijskih pacijenta uzrasta mlađih od 17 godina.

Starije osobe

Rezultati populacionih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da starost (33 - 86 godina) nije uticala na farmakokinetiku talkvetamaba. Dostupni su samo ograničeni podaci za pacijente starosti od $\geq$ 85 godina (videti Tabelu 12).

Tabela 12: Udeo ispitanika starijeg životnog doba u farmakokinetičkim (FK) ispitivanjima talkvetamaba

	Starost 65-74 (Broj starijih ispitanika /ukupni broj)	Starost 75-84 (Broj starijih ispitanika /ukupni broj)	Starost 85+ (Broj starijih ispitanika /ukupni broj)
Ispitivanja FK	181/492	73/492	1/492

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena formalna ispitivanja talkvetamaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Rezultati populacionih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje funkcije bubrega ($60 \text{ ml/min} < \text{apsolutna brzina glomerularne filtracije [engl. glomerular filtration rate, GFR]} < 90 \text{ mL/min}$) ili umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \text{ ml/min} < \text{apsolutna GFR} < 60 \text{ ml/min}$) nisu u značajnoj meri uticali na farmakokinetiku talkvetamaba. Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena formalna ispitivanja talkvetamaba kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre. Prema klasifikaciji NCI, rezultati populacionih farmakokinetičkih analiza ukazuju na to da blago oštećenje funkcije jetre (ukupna koncentracija bilirubina od > 1 do 1,5 puta iznad gornje granice normale [GGN] i bilo koja vrednost aspartat aminotransferaze [AST] ili ukupne koncentracije bilirubina $< \text{GGN}$ i $\text{AST} > \text{GGN}$) nisu u značajnoj meri uticali na farmakokinetiku talkvetamaba. Dostupni su samo ograničeni podaci (n=2) o primeni kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, a nema dostupnih podataka o primeni kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o bezbednosti primene

Ispitivani molekul se dobro podnosio u ispitivanjima opšte toksičnosti sprovedenim na makaki majmunima, ali su rezultati tih ispitivanja na zdravim majmunima primenjivi samo u ograničenoj meri na pacijente sa multiplim mijelomom.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni ili genotoksični potencijal talkvetamaba.

Reproduktivna toksičnost i plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procenilo dejstvo talkvetamaba na reprodukciju i razvoj ploda. Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se procenio uticaj talkvetamaba na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat (E385);
Glacijalna sirćetna kiselina (E260);
Polisorbat 20 (E432);
Natrijum-acetat, trihidrat (E262);
Saharoza (E473);
Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

Neotvorena bočica
2 godine

Pripremljeni špric

Dokazane su hemijska i fizička stabilnost leka u primeni do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, i do 24 sata na temperaturi od 15°C do 30°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba odmah primeniti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako priprema nije sprovedena u kontrolisanim i provereno aseptičnim uslovima. Lek treba baciti ako je čuvan duže od 24 sata u frižideru ili duže od 24 sata na sobnoj temperaturi. Pripremljeni špric treba čuvati zaštićen od svetlosti.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

TALVEY 2 mg/ml rastvor za injekcije

1,5 ml rastvora za injekciju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijumskim prstenom sa svetlozelenom *flip-off* kapicom, koja sadrži 3 mg talkvetamaba.

Veličina pakovanja: 1 bočica.

TALVEY 40 mg/ml rastvor za injekcije

1 ml rastvora za injekciju u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijumskim prstenom sa ljubičastom *flip-off* kapicom, koja sadrži 40 mg talkvetamaba.

Veličina pakovanja: 1 bočica.

6.6 Posebne mere opreza za odlaganje i druga rukovanja lekom

Bočice sa lekom TALVEY sadrže rastvor za injekciju koji je spreman za upotrebu i ne zahteva razblaživanje pre primene.

Bočice sa različitim koncentracijama leka TALVEY ne treba kombinovati da bi se dobila terapijska doza.

Pri pripremi i primeni leka TALVEY treba koristiti aseptičnu tehniku.

Priprema leka TALVEY

- Za pripremu leka TALVEY videti referentne tabele u nastavku.
 - Koristite Tabelu 13 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,01 mg/kg iz bočice sa lekom TALVEY 2 mg/ml.

Tabela 13: Doza od 0,01 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka TALVEY sa 2 mg/ml

Doza od 0,01 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 do 39	0,38	0,19	1
	40 do 45	0,42	0,21	1
	46 do 55	0,5	0,25	1
	56 do 65	0,6	0,3	1
	66 do 75	0,7	0,35	1
	76 do 85	0,8	0,4	1
	86 do 95	0,9	0,45	1
	96 do 105	1,0	0,5	1
	106 do 115	1,1	0,55	1
	116 do 125	1,2	0,6	1
	126 do 135	1,3	0,65	1
	136 do 145	1,4	0,7	1
	146 do 155	1,5	0,75	1
	156 do 160	1,6	0,8	1

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tabelu 14 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,06 mg/kg iz bočice sa lekom TALVEY 2 mg/ml.

Tabela 14: Doza od 0,06 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka TALVEY sa 2 mg/ml

Doza od 0,06 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 do 39	2,2	1,1	1
	40 do 45	2,6	1,3	1
	46 do 55	3	1,5	1
	56 do 65	3,6	1,8	2
	66 do 75	4,2	2,1	2
	76 do 85	4,8	2,4	2
	86 do 95	5,4	2,7	2
	96 do 105	6	3	2
	106 do 115	6,6	3,3	3
	116 do 125	7,2	3,6	3
	126 do 135	7,8	3,9	3
	136 do 145	8,4	4,2	3
	146 do 155	9	4,5	3
	156 do 160	9,6	4,8	4

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tabelu 15 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,4 mg/kg iz bočice sa lekom TALVEY 40 mg/ml.

Tabela 15: Doza od 0,4 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka TALVEY sa 40 mg/ml

Doza od 0,4 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza^a (mg)	Volumen injekcije (mL)	Broj bočica (1 bočica = 1 mL)
	35 do 39	14,8	0,37	1
	40 do 45	16	0,4	1
	46 do 55	20	0,5	1
	56 do 65	24	0,6	1
	66 do 75	28	0,7	1
	76 do 85	32	0,8	1
	86 do 95	36	0,9	1
	96 do 105	40	1	1
	106 do 115	44	1,1	2
	116 do 125	48	1,2	2
	126 do 135	52	1,3	2
	136 do 145	56	1,4	2
	146 do 155	60	1,5	2
	156 do 160	64	1,6	2

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tabelu 16 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,8 mg/kg iz bočice sa lekom TALVEY 40 mg/ml.

Tabela 16: Doza od 0,8 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka TALVEY sa 40 mg/ml

Doza od 0,8 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (mL)	Broj bočica (1 bočica = 1 mL)
	35 do 39	29,6	0,74	1
	40 do 45	34	0,85	1
	46 do 55	40	1	1
	56 do 65	48	1,2	2
	66 do 75	56	1,4	2
	76 do 85	64	1,6	2
	86 do 95	72	1,8	2
	96 do 105	80	2	2
	106 do 115	88	2,2	3
	116 do 125	96	2,4	3
	126 do 135	104	2,6	3
	136 do 145	112	2,8	3
	146 do 155	120	3	3
	156 do 160	128	3,2	4

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Proverite da li je TALVEY rastvor za injekciju bezbojan do svetložut. Nemojte primeniti lek ako je rastvor promenio boju, ako je mutan ili ako sadrži vidljive čestice.
- Izvadite bočicu sa lekom TALVEY odgovarajuće jačine iz frižidera (2°C do 8°C) i sačekajte najmanje 15 minuta da lek dostigne sobnu temperaturu (15°C do 30°C). Nemojte zagrevati bočicu sa lekom TALVEY ni na koji drugi način.
- Nakon što dostigne sobnu temperaturu, nežno vrtite bočicu približno 10 sekundi da biste promešali njen sadržaj. Nemojte je mućkati.
- Koristeći iglu za prenos leka izvucite potreban volumen leka TALVEY za injekciju iz bočice(a) u špric odgovarajuće veličine.
 - Volumen jedne injekcije ne treba da bude veći od 2,0 ml. Doze koje zahtevaju primenu volumena većeg od 2,0 ml ravnomerno raspodelite u više špriceva.
- Lek TALVEY je kompatibilan sa iglama za injekciju od nerđajućeg čelika i špricima proizvedenim od polipropilena ili polikarbonata.
- Iglu za prenos leka zamenite iglom za injekciju odgovarajuće veličine.
- Ako ste pripremljeni špric čuvali u frižideru, pre primene leka sačekajte da se rastvor zagreje do sobne temperature.
- Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd, Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA LEK

RS-H-000018-001 (2 mg/ml)
RS-H-000026-001 (40 mg/ml)

9. DATUM PRVE DOZVOLE/DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA LEK

Datum prve dozvole: 12.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2025.

ANEKS II

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) AKTIVNE(IH) SUPSTANCE(I) I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LEKA U PROMET**
- B. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA SNABDEVANJE I PRIMENU**
- C. OSTALI USLOVI I ZAHTEVI DOZVOLE ZA LEK**
- D. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA BEZBEDNU I EFIKASNU PRIMENU LEKA**
- E. POSEBNE OBAVEZE ZA SPROVOĐENJE MERA NAKON IZDAVANJA DOZVOLE KOD USLOVNE DOZVOLE ZA LEK**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) AKTIVNE(IH) SUPSTANCE(I) I PROIZVOĐAČ(I)
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) aktivne(ih) supstance(i)

Janssen Sciences Ireland Unlimited Company
Barnahely,
Ringaskiddy, P43 FA46
Irska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije leka u promet

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
P.O.Box 251
2333 CB Leiden
Holandija

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Napomena: *U štampanom Uputstvu za lek mora jasno biti naveden proizvođač konkretne serije leka (tj. da se navede samo proizvođač date serije leka, a ostali da se izostave).*

B. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA SNABDEVANJE I PRIMENU

Lek se izdaje uz ograničeni lekarski recept (videti Aneks I: Sažetak karakteristika leka, odeljak 4.2).

C. OSTALI USLOVI I ZAHTEVI DOZVOLE ZA LEK

- **Periodični izveštaji o bezbednosti leka (engl. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Nosilac dozvole za lek dužan je da postupa u odnosu na podnošenje PSUR dokumenata za ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije u skladu sa zahtevima za podnošenje PSUR dokumenata primenjivim za ovaj lek koji su definisani EURD (engl. *Union reference date*) listom i svim njenim sledećim ažuriranim verzijama.

PSUR dokument treba dostaviti i na zahtev Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije.

D. USLOVI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA BEZBEDNU I EFIKASNU PRIMENU LEKA

- **Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk management plan, RMP*)**

Nosilac dozvole za lek dužan je da sprovodi zahtevane aktivnosti i intervencije farmakovigilance, detaljno navedene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) prikazanom u Modulu 1.8.2 dokumentacije dozvole za lek i svim sledećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtev Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije;
- prilikom svake izmene sistema upravljanja rizikom, a naročito kada je ta izmena rezultat primljenih novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmenama odnosa korist/rizik,

odnosno kada je izmena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilance ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mere minimizacije rizika**

Nosilac dozvole za lek u državi u kojoj se lek TALVEY stavlja u promet, će osigurati da svi pacijenti/negovatelji za koje se očekuje da će koristiti talkvetamab, imaju pristup ili da im se obezbedi Kartica za pacijenta koja će informisati i objasniti pacijentima rizike od nastanka (engl. *Cytokine release syndrome*, CRS) i neurološke toksičnosti uključujući, engl. *Neurologic toxicity including ICANS*. Kartica za pacijenta uključuje i upozorenje za zdravstvene radnike koji leče pacijenta da pacijent prima talkvetamab.

Kartica za pacijenta će sadržati sledeće važne poruke:

- opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i neurološke toksičnosti uključujući ICANS,
- opis situacija u kojima treba odmah zatražiti lekarsku pomoć ili pozvati hitnu pomoć, u slučaju razvoja znakova i simptoma koji ukazuju na CRS ili neurološku toksičnost, uključujući ICANS,
- podsetnik da pacijenti treba da ostanu u blizini zdravstvene ustanove tokom 48 sati nakon primene svih doza tokom perioda postepenog povećanja doze,
- kontakt podaci lekara koji je propisao lek.

Edukativni program za zdravstvene radnike

Pre stavljanja talkvetamaba u promet, Nosilac dozvole za lek mora dogovoriti sadržaj i oblik edukativnog materijala sa nacionalnim nadležnim organom.

Nosilac dozvole za lek u državi u kojoj se talkvetamab stavlja u promet, će obezbediti edukativni materijal svim zdravstvenim radnicima za koje se očekuje da će propisivati ili primenjivati talkvetamab, kako bi se:

- osigurala svest o riziku od nastanka neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, i preporuke za smanjenje rizika, uključujući informacije o uočenoj učestalosti, ozbiljnosti i vremenu do njihovog razvoja kod pacijenata koji su lečeni talkvetamabom,
- olakšalo prepoznavanje neurološke toksičnosti uključujući ICANS,
- olakšalo lečenje neurološke toksičnosti uključujući ICANS,
- olakšalo praćenje neurološke toksičnosti uključujući ICANS,
- osiguralo odgovarajuće i prikladno prijavljivanje neželjenih reakcija.

E. POSEBNE OBAVEZE ZA SPROVOĐENJE MERA NAKON IZDAVANJA DOZVOLE KOD USLOVNE DOZVOLE ZA LEK

S obzirom na to da je ovo uslovna dozvola za lek, nosilac dozvole je dužan da u okviru navedenog vremenskog roka sprovede sledeće mere:

Opis	Rok
Kako bi se potvrdila efikasnost i bezbednost talkvetamaba koji je indikovao kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući imunomodulatorni lek, inhibitor proteazoma i anti-CD38 antitelo, i kod kojih je na poslednjoj terapiji ili nakon nje, pokazana progresija bolesti, nosilac dozvole za lek će dostaviti rezultate ispitivanja 64407564MMY3002, randomizovanog ispitivanja faze 3 u kojem se kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom upoređuje primena s.c. talkvetamaba u kombinaciji sa s.c. daratumumabom i pomalidomidom (Tal-DP) ili s.c. talkvetamaba u kombinaciji	April 2027.

Opis	Rok
sa s.c. daratumumabom SC (Tal-D) u odnosu na s.c. daratumumab, pomalidomidom i deksametazonom (DPd).	
Kako bi se dodatno opisala dugoročna bezbednost kod ispitanika sa multiplim mijelomom koji su prethodno lečeni sa ≥ 3 prethodne linije terapije, uključujući imunomodulatorni lek, inhibitor proteazoma i anti-CD38 antitelo, i kod kojih je na poslednjoj terapiji ili nakon nje, pokazana progresija bolesti, nosilac dozvole za lek će dostaviti ažurirani izveštaj o bezbednosti leka za ispitivanje 64407564MMY1001, otvoreno ispitivanje faze 1/2 sa prvom primenom kod ljudi, u kojem je postupno povećavana doza talkvetamaba, humanizovanog GPRC5D i CD3 bispecifičnog antitela, kod ispitanika sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom.	April 2025.

ANEKS III
OBELEŽAVANJE I UPUTSTVO ZA LEK

A. OBELEŽAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SPOLJAŠNJEM PAKOVANJU**KUTIJA (2 mg/ml)****1. NAZIV LEKA**

TALVEY 2 mg/ml rastvor za injekciju
talkvetamab

2. NAVOĐENJE AKTIVNE(IH) SUPSTANCE(I)

Jedna bočica od 1,5 mL sadrži 3 mg talkvetamaba (2 mg/ml).

3. SPISAK POMOĆNIH SUPSTANCI

Pomoćne supstance: EDTA dinatrijum so, dihidrat; glacijalna sirćetna kiselina; polisorbat 20; natrijum acetat trihidrat; saharoza; voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ PAKOVANJA

rastvor za injekciju
3 mg/1,5 ml
1 bočica

5. NAČIN(I) I PUT(EVI) PRIMENE

Lek je namenjen za supkutanu upotrebu.
Pre upotrebe pročitati Uputstvo za lek.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA SE LEK MORA ČUVATI VAN VIDOKRUGA I DOMAŠAJA DECE

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne mućkati.

8. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE

Važi do:

9. POSEBNI USLOVI ČUVANJA

Čuvati u frižideru.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

10. POSEBNE MERE OPREZA ZA ODLAGANJE NEISKORIŠĆENOG LEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTIČU OD LEKA, AKO JE PRIMENLJIVO

11. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA LEK

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih Brigada 88B, Beograd-Novi Beograd, Republika Srbija

12. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA LEK

RS-H-000018-001

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije:

14. REŽIM IZDAVANJA LEKA

Na recept.

15. UPUTSTVA ZA UPOTREBU**16. PODACI NAPISANI BRAJEVIM PISMOM**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brajevog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod sa jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN
ATC L01FX29
EAN 8606028040251

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE DA SADRŽI MALO UNUTRAŠNJE PAKOVANJE
BOČICA (2 mg/ml)**

1. NAZIV LEKA I PUT(EVI) PRIMENE

TALVEY 2 mg/ml rastvor za injekciju
talkvetamab
s.c.

2. NAČIN PRIMENE

3. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE

Važi do:

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO JEDINICI MASE, ZAPREMINE ILI PO JEDINICI DOZIRANJA

3 mg/1,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORAJU NALAZITI NA SPOLJAŠNJEM PAKOVANJU**KUTIJA (40 mg/ml)****1. NAZIV LEKA**

TALVEY 40 mg/ml rastvor za injekciju
talkvetamab

2. NAVOĐENJE AKTIVNE(IH) SUPSTANCE(I)

Jedna bočica od 1 ml sadrži 40 mg talkvetamaba (40 mg/ml).

3. SPISAK POMOĆNIH SUPSTANCI

Pomoćne supstance: EDTA dinatrijum so, dihidrat; glacijalna sirćetna kiselina; polisorbit 20; natrijum acetat trihidrat; saharoza; voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ PAKOVANJA

rastvor za injekciju
40 mg/1 ml
1 bočica

5. NAČIN(I) I PUT(EVI) PRIMENE

Lek je namenjen za supkutanu upotrebu.
Pre upotrebe pročitati Uputstvo za lek.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA SE LEK MORA ČUVATI VAN VIDOKRUGA I DOMAŠAJA DECE

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne mućkati.

8. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE

Važi do:

9. POSEBNI USLOVI ČUVANJA

Čuvati u frižideru. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

10. POSEBNE MERE OPREZA ZA ODLAGANJE NEISKORIŠĆENOG LEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTIČU OD LEKA, AKO JE PRIMENLJIVO

11. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA LEK

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih Brigada 88B, Beograd-Novi Beograd, Republika Srbija

12. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA LEK

RS-H-000026-001

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije:

14. REŽIM IZDAVANJA LEKA

Na recept.

15. UPUTSTVA ZA UPOTREBU**16. PODACI NAPISANI BRAJEVIM PISMOM**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brajevog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod sa jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN
ATC L01FX29
EAN 8606028040268

PODACI KOJE MORA NAJMANJE DA SADRŽI MALO UNUTRAŠNJE PAKOVANJE
BOČICA (40 mg/ml)

1. NAZIV LEKA I PUT(EVI) PRIMENE

TALVEY 40 mg/ml rastvor za injekciju
talkvetamab
s.c.

2. NAČIN PRIMENE

3. DATUM ISTEKA ROKA UPOTREBE

Važi do:

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO JEDINICI MASE, ZAPREMINE ILI PO JEDINICI DOZIRANJA

40 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTSTVO ZA LEK

Uputstvo za lek: Informacije za pacijenta

Talvey 2 mg/ml rastvor za injekciju
Talvey 40 mg/ml rastvor za injekciju
talkvetamab

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, vidite informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte celo ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Sačuvajte ovo uputstvo. Možda će biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ukoliko Vam se javi bilo koja neželjena reakcija, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

Šta se nalazi u ovom uputstvu:

1. Šta je lek TALVEY i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek TALVEY
3. Kako se primenjuje lek TALVEY
4. Moguće neželjene reakcije
5. Kako čuvati lek TALVEY
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek TALVEY i čemu je namenjen

Talvey je lek za lečenje kancera (raka) koji sadrži aktivnu materiju talkvetamab. Talkvetamab je antitelo, vrsta belančevine koja prepoznaje specifična ciljna mesta u telu i vezuje se za njih. Oblikovan je tako da se vezuje za receptor uparen sa G belančevinom, iz porodice C, grupa 5, član D (engl. *G Protein-coupled receptor family C group 5 member D*, GPRC5D) koji se nalazi na tumorskim ćelijama multiplog mijeloma i za klaster diferencijacije 3 (engl. *cluster of differentiation 3*, CD3), belančevinu koja se nalazi na T-ćelijama imunsog sistema. T-ćelije imunskog sistema su deo prirodne odbrane tela i pomažu da se telo zaštiti od infekcija. One takođe mogu da unište ćelije raka. Kada se ovaj lek vezuje za te ćelije, on približi tumorske ćelije i T-ćelije imunskog sistema. To podstiče T-ćelije imunskog sistema da unište tumorske ćelije multiplog mijeloma.

Lek Talvey se koristi za lečenje odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom, rakom koštane srži. Koristi se za lečenje pacijenata koji su prethodno primili najmanje tri druge terapije koje nisu delovale ili su prestale da deluju.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek TALVEY

Lek TALVEY ne smete primati:

- ako ste alergični na talkvetamab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6.).

Nemojte primati lek Talvey ako se prethodno navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri pre nego što primite lek Talvey.

Upozorenja i mere opreza

Obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri pre nego što primite lek Talvey.

Ozbiljne neželjene reakcije

Postoje ozbiljne neželjene reakcije koje mogu da se pojave pošto počnete da primite lek Talvey. Morate odmah da obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako se to dogodi jer one mogu zahtevati hitnu lekarsku pomoć.

Odmah obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako primetite bilo šta od sledećeg:

- znake stanja koje se naziva 'sindrom oslobađanja citokina' (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). CRS je ozbiljna reakcija imunskog sistema sa simptomima kao što su povišena telesna temperatura, nizak krvni pritisak, jeza, otežano disanje, zamor, glavobolja, ubrzani puls i povećane vrednosti enzima jetre u krvi,
- dejstvo na nervni sistem. Simptomi uključuju osećaj zbunjenosti, dezorijentisanost, pospanost, osećaj smanjene budnosti, usporeno ili otežano razmišljanje, promenu u razmišljanju ili smanjen stepen svesti, zbunjenost, poteškoće u govoru i razumevanju govora. Neki od ovih simptoma mogu da budu znaci ozbiljne reakcije imunskog sistema koja se zove sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS),
- problemi sa usnom dupljom, kao što su gubitak čula ukusa, suva usta, otežano gutanje i zapaljenje sluzokože usne šupljine,
- problemi sa kožom poput osipa, crvenila i problemi sa noktima,
- osećaj toplote, povišena telesna temperatura, jeza ili drhtavica, zapaljenje grla ili čirevi u ustima mogu da budu znaci infekcije.

Lek Talvey i vakcine

Ako ste nedavno primili ili planirate da primite vakcine, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri pre nego što Vam se primeni lek Talvey. Moguće je da Vaš imunski sistem (prirodna odbrana tela) neće tako dobro da odgovori na vakcinaciju dok uzimate ovaj lek.

Ne smete da primite žive vakcine, određenu vrstu vakcina, od najmanje 4 nedelje pre početka terapije lekom Talvey do najmanje 4 nedelje nakon primene poslednje doze.

Analize i pregledi

Pre nego što primite lek Talvey lekar će proveriti Vašu krvnu sliku kako bi proverio broj različitih krvnih ćelija i kako bi proverio da li imate znake infekcije. Infekcije će se lečiti pre nego počnete da primite ovaj lek.

Nakon što primite lek Talvey lekar će Vas pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija. On će redovno da proverava i Vašu krvnu sliku jer može da dođe do smanjenja broja krvnih ćelija i drugih komponenata krvi kada ste na terapiji ovim lekom.

Deca i adolescenti

Lek Talvey se ne treba primenjivati kod dece, ni osoba mlađih od 18 godina jer nije ispitivan u ovoj uzrasnoj grupi, i nije poznato kako će na njih da deluje.

Drugi lekovi i lek TALVEY

Obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. To uključuje i lekove koji se mogu nabaviti bez recepta, i biljne lekove.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Trudnoća i kontracepcija

Lek Talvey može da pređe sa majke na plod u razvoju. Nisu poznata dejstva leka Talvey na plod u razvoju i ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli da budete trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri za savet pre nego što uzimate ovaj lek.

Ako zatrudnite tokom lečenja ovim lekom, odmah o tome obavestite svog lekara ili medicinsku sestru.

Ako postoji mogućnost za trudnoću, morate koristiti pouzdanu kontracepciju tokom lečenja lekom Talvey i još 3 meseca po njenom završetku. Vaš lekar će da proveriti da li ste trudni pre početka terapije.

Ako Vaša partnerka zatrudni dok uzimate ovaj lek, odmah o tome obavestite svog lekara.

Ako ste uzeli ovaj lek tokom trudnoće, Vaše novorođenče ne sme da prima žive vakcine dok ne navrší najmanje četiri nedelje.

Dojenje

Nije poznato da li se lek Talvey izlučuje u majčino mleko. Može postojati rizik po novorođenčad/odojčad. Obratite se svom lekaru za savet pre početka lečenja ovim lekom. Vi i Vaš lekar ćete odlučiti da li je korist od dojenja veća od rizika po Vaše dete. Ako Vi i Vaš lekar odlučite da prekinete lečenje ovim lekom, ne treba da dojite još 3 meseca nakon prestanka lečenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju talkvetamaba na plodnost. Uticaj talkvetamaba na plodnost muškaraca i žena nisu procenjeni u studijama na životinjama.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Kod nekih osoba tokom terapije lekom Talvey mogu da se jave zamor, vrtoglavica ili zbunjenost. Nemojte upravljati vozilima, ni rukovati alatima ili mašinama tokom najmanje 48 sati nakon primeni prve terapijske doze leka Talvey ili u skladu sa uputstvima koja dobijete od svog lekara.

Lek TALVEY sadrži natrijum

Lek Talvey sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

3. Kako se primenjuje lek TALVEY

Koliko ćete leka primiti

Lek Talvey će Vam biti primenjen pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju multiplog mijeloma. Vaš lekar će da odluči koliko leka Talvey ćete da primite. Doza leka Talvey zavisi od Vaše telesne mase.

Lek Talvey se primenjuje ili jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje, zavisno od doze i to po sledećem rasporedu:

0,4 mg/kg jednom nedeljno:

- Za prvu dozu ćete primiti 0,01 mg po kilogramu telesne mase.
- Za drugu dozu, koja će Vam biti primenjena 2 - 4 dana nakon prve doze, primićete 0,06 mg po kilogramu telesne mase.
- Za treću dozu ćete primiti „terapijsku dozu“ od 0,4 mg po kilogramu telesne mase, 2 - 4 dana nakon druge doze.
- Zatim ćete nakon Vaše treće doze nastaviti da primete „terapijsku dozu“ jednom nedeljno.
- Terapija će se nastaviti sve dok je za Vas korisna primena leka Talvey.

Nakon svake od prve tri doze lekar će Vas nadzirati dva dana zbog moguće pojave neželjenih reakcija. Nakon primene svake od te prve tri doze potrebno je da ostanete u blizini zdravstvene ustanove za slučaj da dođe do razvoja neželjenih reakcija.

Ako Vam se jave neželjene reakcije nakon bilo koje od prve dve doze, lekar može da odluči da pričuka do 7 dana pre nego što Vam primeni narednu dozu.

0,8 mg/kg jednom u dve nedelje:

- Za prvu dozu ćete primiti 0,01 mg po kilogramu telesne mase.
- Za drugu dozu, koja će Vam biti primenjena 2 - 4 dana nakon prve doze, primićete 0,06 mg po kilogramu telesne mase.
- Za treću dozu, koja će Vam biti primenjena 2-4 dana nakon druge doze, primićete 0,4 mg po kilogramu telesne mase.
- Za Vašu četvrtu dozu ćete primiti, 2-4 dana nakon treće doze, „terapijsku dozu“ od 0,8 mg po kilogramu telesne mase.
- Zatim ćete posle Vaše četvrte doze nastaviti da primete tu „terapijsku dozu“ jednom u dve nedelje.
- Terapija će se nastaviti sve dok je za Vas korisna primena leka Talvey.

Nakon svake od prve četiri doze lekar će Vas 2 dana nadzirati zbog moguće pojave neželjenih reakcija. Nakon primene svake od te prve četiri doze potrebno je da ostanete u blizini zdravstvene ustanove za slučaj da dođe do razvoja neželjenih reakcija.

Ako Vam se jave neželjene reakcije nakon bilo koje od prve tri doze, lekar može da odluči da pričuka do 7 dana pre nego što Vam primeni narednu dozu.

Odluku o tome da li ćete primati dozu od 0,4 mg/kg jednom nedeljno ili 0,8 mg/kg jednom u dve nedelje donećete zajedno sa svojim lekarom.

Kako se primenjuje ovaj lek

Lek Talvey će Vam primeniti lekar ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Lek se primenjuje u područje stomaka (abdomena) ili butine.

Lekovi koje ćete primati tokom terapije lekom Talvey

Pre prve tri doze leka Talvey (ako primete dozu od 0,4 mg/kg telesne mase) odnosno prve četiri doze (ako primete dozu od 0,8 mg/kg telesne mase) primićete lekove koji pomažu da se smanji verovatnoća razvoja neželjenih reakcija. Ti lekovi mogu da uključe:

- lekove za ublažavanje alergijske reakcije (antihistaminike)
- lekove za ublažavanje zapaljenja (kortikosteroide)
- lekove za snižavanje telesne temperature (kao što je paracetamol).

Te lekove možete da primite i pre primene narednih doza leka Talvey, zavisno od simptoma koje imate.

Možda ćete primiti i neke druge lekove, zavisno od Vaših simptoma ili istorije bolesti.

Ukoliko primite više leka TALVEY nego što treba

Ovaj će Vam lek primeniti lekar ili medicinska sestra. U slučaju da primite previše leka (predoziranje) lekar će Vas nadzirati da uoči moguće neželjene reakcije.

Ukoliko ste zaboravili da odete da primite lek TALVEY

Veoma je važno da dolazite na sve zakazane termine kako biste bili sigurni da će lek da deluje. Ako propustite zakazani termin, dogovorite novi što je moguće pre.

Ukoliko imate bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.

4. Moguće neželjene reakcije

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjene reakcije, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne neželjene reakcije

Odmah potražite lekarsku pomoć ako primetite bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih reakcija, koja mogu biti teške ili čak sa smrtnim ishodom.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 osoba):

- sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (ICANS), ozbiljna reakcija imunskog sistema koja može da zahvati nervni sistem. Neki od simptoma su:
 - osećaj zbunjenosti
 - osećaj smanjene budnosti ili smanjen stepen sesti
 - dezorijentisanost
 - pospanost
 - nedostatak energije
 - usporeno i otežano razmišljanje
- sindrom oslobađanja citokina (CRS), ozbiljna reakcija imunskog sistema koja može da izazove simptome kao što su:
 - povišena telesna temperatura
 - nizak krvni pritisak
 - jeza
 - smanjena koncentracija kiseonika u krvi
 - glavobolja
 - ubrzan puls
 - povećane vrednosti enzima jetre u krvi
- smanjen broj neutrofila (neutropenija), jedne vrste belih krvnih zrnaca koje pomažu u borbi protiv infekcije
- smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija) koje pomažu u zgrušavanju krvi.

Odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo koje od navedenih ozbiljnih neželjenih reakcija.

Ostale neželjene reakcije

U nastavku su navedene ostale neželjene reakcije. Obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako primetite bilo koju od tih neželjenih reakcija.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 osoba):

- problemi sa noktima
- bol u mišićima i kostima (mišićno-kostani bol)
- smanjen broj crvenih krvnih zrnaca (anemija)
- osećaj zamora
- jeza
- gubitak telesne mase
- neuobičajena suvoća kože ili sluzokože kao što su sluzokoža usta ili očiju (kseroza)

- smanjen broj limocita (limfopenija), jedne vrste belih krvnih zrnaca
- problemi sa izvođenjem pokreta ili kontrolom pokreta (poremećaj motorne funkcije)
- vrtoglavica
- oštećenje nerava koje može da izazove trnjenje, utrnulost, bol ili gubitak osećaja boli (senzorna neuropatija)
- oštećenje ili bolest koja zahvata funkciju mozga (encefalopatija)
- dijareja
- mučnina
- otežano pražnjenje creva
- bol u stomaku
- povraćanje
- infekcija nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjih disajnih puteva)
- svrab (pruritus)
- smanjen apetit
- bol
- smanjen broj belih krvnih zrnaca (leukopenija)
- smanjena vrednost kalijuma u krvi (hipokalijemija)
- smanjena vrednost fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- smanjena vrednost magnezijuma u krvi (hipomagnezijemija)
- smanjena vrednost imunoglobulina, oblika antitela u krvi (hipogamaglobulinemija), što može da poveća verovatnoću razvoja infekcija
- otoci izazvani nakupljanjem tečnosti u telu (edem)
- iritacija ili bol na mestu primene injekcije
- povećane vrednosti enzima jetre u krvi
- COVID-19 infekcija
- analize krvi mogu da pokažu da je potrebno više vremena da se krv zgruša (smanjene vrednosti fibrinogena, povećane vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international Normatized Ratio*, INR) i produženje parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTV-a)
- bakterijska infekcija
- bol u ustima
- gljivična infekcija
- povišena telesna temperatura (pireksija)
- glavobolja
- kratak dah (dispneja)
- kašalj
- problemi sa usnom dupljom i gutanjem, kao što su promena čula ukusa (disgeuzija), suva usta, otežano gutanje (disfagija) i zapaljenje sluzokože usne duplje (stomatitis)
- problemi sa kožom, uključujući osip kože.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- opadanje kose
- krvarenje koje može da bude teško (hemoragija)
- infekcija pluća (pneumonija)
- virusna infekcija
- trovanje krvi (sepsa)
- smanjen broj jedne vrste belih krvnih zrnaca (neutrofili), uz povišenu telesnu temperature.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite putem nacionalnog sistema za prijavljivanje

neželjenih reakcija, dostupno na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije <https://www.alims.gov.rs>. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka.

5. Kako čuvati lek TALVEY

Lek Talvey će Vaš lekar čuvati u bolnici ili klinici. Zbog toga su sledeće informacije uglavnom namenjene zdravstvenim radnicima.

Lek čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Ovaj lek ne smete upotrebiti nakon isteka roka upotrebe navedenog na kutiji i nalepnici bočice nakon oznake „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Pre upotrebe leka proverite da li rastvor sadrži čestice i da li je promenio boju. Rastvor treba da bude bezbojan do svetložute boje. Nemojte upotrebiti ovaj lek ako je mutan, ako je promenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lekove bacati u kanalizaciju ili kućni otpad. Pitajte Vašeg farmaceuta kako baciti lekove koje više ne koristite. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Šta sadrži lek TALVEY

- Aktivna supstanca je talkvetamab. Lek Talvey je dostupan u dve različite jačine:
 - o 2 mg/ml - jedna bočica od 1,5 ml sadrži 3 mg talkvetamaba
 - o 40 mg/ml - jedna bočica od 1 ml sadrži 40 mg talkvetamaba
- Pomoćne supstance su: etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat (E385), glacijalna sirćetna kiselina (E260), polisorbit 20 (E432), natrijum-acetat, trihidrat (E262), saharoza (E473), voda za injekcije (vidite deo „Lek Talvey sadrži natrijum“ u odeljku 2.).

Kako izgleda lek TALVEY i sadržaj pakovanja

Lek Talvey je rastvor za injekciju (injekcija), koji je bezbojna do svetložuta tečnost. Lek Talvey se pakuje u kartonsku kutiju koja sadrži 1 staklenu bočicu.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd, Republika Srbija

Proizvođač

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Napomena: U štampanom Uputstvu za lek mora jasno biti naveden proizvođač konkretne serije leka (tj. da se navede samo proizvođač date serije leka, a ostali da se izostave).

Ova uputstvo je poslednji put revidirano u junu 2025.

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će najmanje jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće ovo uputstvo ukoliko je neophodno.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom leku dostupne su na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije <https://www.alims.gov.rs>.

<-----
>

Sledeće informacije su namenjene samo zdravstvenim radnicima:

Bočice sa lekom Talvey sadrže rastvor za injekciju koji je spreman za upotrebu i ne zahteva razblaživanje pre primene.

Bočice sa različitim koncentracijama leka Talvey ne treba kombinovat da bi se dobila terapijska doza.

Pri pripremi i primeni leka Talvey treba koristiti aseptičnu tehniku.

Priprema leka Talvey

- Za pripremu leka Talvey vidite referentne tabele u nastavku.
- Koristite Tabelu 1 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,01 mg/kg iz bočice sa lekom Talvey 2 mg/ml.

Tabela 1: Doza od 0,01 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka Talvey sa 2 mg/ml

Doza od 0,01 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 do 39	0,38	0,19	1
	40 do 45	0,42	0,21	1
	46 do 55	0,5	0,25	1
	56 do 65	0,6	0,3	1
	66 do 75	0,7	0,35	1
	76 do 85	0,8	0,4	1
	86 do 95	0,9	0,45	1
	96 do 105	1,0	0,5	1
	106 do 115	1,1	0,55	1
	116 do 125	1,2	0,6	1
	126 do 135	1,3	0,65	1
	136 do 145	1,4	0,7	1
	146 do 155	1,5	0,75	1
	156 do 160	1,6	0,8	1

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tabelu 2 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,06 mg/kg iz bočice sa lekom Talvey 2 mg/ml.

Tabela 2: Doza od 0,06 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka Talvey sa 2 mg/ml

Doza od 0,06 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1,5 ml)
	35 do 39	2,2	1,1	1
	40 do 45	2,6	1,3	1
	46 do 55	3	1,5	1
	56 do 65	3,6	1,8	2
	66 do 75	4,2	2,1	2
	76 do 85	4,8	2,4	2
	86 do 95	5,4	2,7	2
	96 do 105	6	3	2
	106 do 115	6,6	3,3	3
	116 do 125	7,2	3,6	3
	126 do 135	7,8	3,9	3
	136 do 145	8,4	4,2	3
	146 do 155	9	4,5	3
	156 do 160	9,6	4,8	4

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tabelu 3 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,4 mg/kg iz bočice sa lekom Talvey 40 mg/ml.

Tabela 3: Doza od 0,4 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka Talvey sa 40 mg/ml

Doza od 0,4 mg/kg	Telesna masa (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (ml)	Broj bočica (1 bočica = 1 ml)
	35 do 39	14,8	0,37	1
	40 do 45	16	0,4	1
	46 do 55	20	0,5	1
	56 do 65	24	0,6	1
	66 do 75	28	0,7	1
	76 do 85	32	0,8	1
	86 do 95	36	0,9	1
	96 do 105	40	1	1
	106 do 115	44	1,1	2
	116 do 125	48	1,2	2
	126 do 135	52	1,3	2
	136 do 145	56	1,4	2
	146 do 155	60	1,5	2
	156 do 160	64	1,6	2

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Koristite Tabelu 4 da biste odredili ukupnu dozu, volumen injekcije i potreban broj bočica na osnovu pacijentove stvarne telesne mase za primenu doze od 0,8 mg/kg iz bočice sa lekom Talvey 40 mg/ml.

Tabela 4: Doza od 0,8 mg/kg: volumen injekcije kada se koriste bočice leka TALVEY sa 40 mg/ml

Doza od 0,8 mg/kg	Telesna mase (kg)	Ukupna doza ^a (mg)	Volumen injekcije (mL)	Broj bočica (1 bočica = 1 ml)
	35 do 39	29,6	0,74	1
	40 do 45	34	0,85	1
	46 do 55	40	1	1
	56 do 65	48	1,2	2
	66 do 75	56	1,4	2
	76 do 85	64	1,6	2
	86 do 95	72	1,8	2
	96 do 105	80	2	2
	106 do 115	88	2,2	3
	116 do 125	96	2,4	3
	126 do 135	104	2,6	3
	136 do 145	112	2,8	3
	146 do 155	120	3	3
	156 do 160	128	3,2	4

^a Ukupna doza (mg) se izračunava na osnovu zaokruženog volumena injekcije (ml)

- Proverite da li je Talvey rastvor za injekciju bezbojan do svetložut. Nemojte primeniti lek ako je rastvor promenio boju, ako je mutan ili ako sadrži vidljive čestice.
- Izvadite bočicu sa lekom Talvey odgovarajuće jačine iz frižidera (2°C do 8°C) i sačekajte najmanje 15 minuta da lek dostigne sobnu temperaturu (15°C do 30°C). Nemojte zagrevati bočicu sa lekom Talvey ni na koji drugi način.
- Nakon što dostigne sobnu temperaturu, nežno vrtite bočicu približno 10 sekundi da biste promešali njen sadržaj. Nemojte je mućkati.

- Koristeći iglu za prenos leka izvucite potreban volumen leka Talvey za injekciju iz bočice(a) u špric odgovarajuće veličine.
 - Volumen jedne injekcije ne treba da bude veći od 2,0 ml. Doze koje zahtevaju primenu volumena većeg od 2,0 ml ravnomerno raspodelite u više špriceva.
- Lek Talvey je kompatibilan sa iglama za injekciju od nerđajućeg čelika i špricovima proizvedenim od polipropilena ili polikarbonata.
- Iglu za prenos leka zamenite iglom za injekciju odgovarajuće veličine.

Primena leka Talvey

- Lek Talvey se primenjuje supkutanom injekcijom.
- Lek Talvey treba da primenjuje zdravstveni radnik koji na raspolaganju ima odgovarajuće obučeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu za lečenje teških reakcija, uključujući sindrom oslobađanja citokina (CRS).
- Primenite potreban volumen leka Talvey u supkutano tkivo abdomena (preporučeno mesto primene). Druga je mogućnost da se lek Talvey primeni u supkutano tkivo na drugim delovima tela (npr. u bedro). Ako je potrebno primeniti više injekcija, mesta primene leka Talvey moraju međusobno biti razdvojena najmanje 2 cm).
- Nemojte primenjivati lek na područja prekrivena tetovažama ili ožiljcima ili površine na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osetljiva na dodir, tvrda ili oštećena.
- Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu sa važećim propisima.