PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TALVEY 2 mg/ml injekčný roztok
TALVEY 40 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

TALVEY 2 mg/ml injekčný roztok
Jedna 1,5 ml injekčná liekovka obsahuje 3 mg talkvetamabu (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injekčný roztok
Jedna 1 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg talkvetamabu (40 mg/ml).

Talkvetamab je humanizovaná bišpecifická protilátka imunoglobulínu G4-prolín, alanín, alanín (IgG4-PAA) namierená proti receptoru spriahnutého s G-proteínom, trieda C skupina 5 člen D (GPRC5D) a receptorom CD3, vyrobená v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je bezfarebný až svetložltý s pH 5,2 a osmolalitou 287 – 290 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TALVEY je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba TALVEY sa má začať pod vedením a dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou mnohopočetného myelómu.

TALVEY má podávať lekár s primerane vyškoleným zdravotníckym personálom a vhodným zdravotníckym vybavením na zvládnutie závažných reakcií vrátane syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome,* CRS) a neurologickej toxicity vrátane syndrómu neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,* ICANS).

Dávkovanie

Pred každou dávkou TALVEY počas fázy postupného zvyšovania dávky (pozri nižšie) sa majú podať lieky podávané pred liečbou.

TALVEY sa má podávať subkutánne v dávkovacej schéme jedenkrát za týždeň alebo jedenkrát za dva týždne (každé 2 týždne) podľa tabuľky 1. U pacientov, ktorí dostávajú talkvetamab podľa dávkovacej schémy 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň a dosiahli primeranú klinickú odpoveď potvrdenú aspoň v dvoch po sebe nasledujúcich hodnoteniach ochorenia, možno zvážiť prechod na dávkovaciu schému 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka TALVEY

Dávkovacia schéma	Fáza	Deň	Dávka TALVEY[a]
Dávkovacia schéma jedenkrát za týždeň	Fáza postupného zvyšovania dávky	1. deň	0,01 mg/kg
		3. deň[b]	0,06 mg/kg
		5. deň[b]	0,4 mg/kg
	Liečebná fáza	Následne jedenkrát za týždeň[c]	0,4 mg/kg
Dávkovacia schéma jedenkrát za dva týždne	Fáza postupného zvyšovania dávky	1. deň	0,01 mg/kg
		3. deň[b]	0,06 mg/kg
		5. deň[b]	0,4 mg/kg
		7. deň[b]	0,8 mg/kg
	Liečebná fáza	Následne jedenkrát za 2 týždne[c]	0,8 mg/kg

[a] Na základe skutočnej telesnej hmotnosti a podáva sa subkutánne.

[b] Dávka sa môže podať 2 až 4 dni po predchádzajúcej dávke a môže sa podať až 7 dní po predchádzajúcej dávke, aby sa umožnilo odstránenie nežiaducich reakcií.

[c] Medzi dávkami podávanými jedenkrát za týždeň dodržiavajte minimálne 6 dní a medzi dávkami podávanými jedenkrát za dva týždne minimálne 12 dní.

Pacientov treba poučiť, aby zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia a aby boli 48 hodín po podaní všetkých dávok v rámci fázy postupného zvyšovania dávky TALVEY sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov CRS a ICANS (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby
Pacienti sa majú liečiť s TALVEY až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Príprava pacienta pred liečbou

Nasledujúce lieky podávané pred liečbou sa musia podať 1 až 3 hodiny pred každou dávkou TALVEY počas fázy postupného zvyšovania dávky, aby sa znížilo riziko CRS (pozri časť 4.4).

- Kortikosteroid (perorálny alebo intravenózny dexametazón 16 mg alebo ekvivalent)
- Antihistaminikum (perorálny alebo intravenózny difenhydramín 50 mg alebo ekvivalent)
- Antipyretiká (perorálny alebo intravenózny paracetamol 650 až 1 000 mg alebo ekvivalent)

Lieky podávané pred liečbou sa majú podávať pred ďalšími dávkami pacientom, ktorí opakujú dávky v rámci fázy postupného zvyšovania dávky TALVEY z dôvodu oneskorenia dávok (pozri tabuľku 2), alebo pacientom, u ktorých sa vyskytol CRS (pozri tabuľku 3).

Prevencia infekcie
Pred začatím liečby s TALVEY sa má zvážiť profylaxia na prevenciu infekcií podľa miestnych inštitucionálnych smerníc.

Odloženie dávkovania

Ak sa dávka TALVEY odloží, liečba sa má znovu začať na základe odporúčaní v tabuľke 2 a podľa toho sa má obnoviť dávkovanie jedenkrát za týždeň alebo jedenkrát za dva týždne (pozri časť Dávkovanie vyššie). Pred opätovným začatím podávania TALVEY sa majú podať lieky podávané pred liečbou a pacienti sa majú primerane monitorovať (pozri časť 4.2).

Tabuľka 2: Odporúčania pre opätovné začatie podávania TALVEY po oneskorení dávky

Dávkovacia schéma	Posledná podaná dávka	Čas od poslednej podanej dávky	Odporúčanie podávania TALVEY*
Dávkovacia schéma jedenkrát za týždeň	0,01 mg/kg	Viac ako 7 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 až 28 dní	Opakujte dávku 0,06 mg/kg
		Viac ako 28 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 až 35 dní	Opakujte dávku 0,4 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu začnite dávkou 0,06 mg/kg
		Viac ako 56 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg
Dávkovacia schéma jedenkrát za dva týždne (každé 2 týždne)	0,01 mg/kg	Viac ako 7 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 až 28 dní	Opakujte dávku 0,06 mg/kg
		Viac ako 28 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 až 35 dní	Opakujte dávku 0,4 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu začnite dávkou 0,06 mg/kg
		Viac ako 56 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 až 35 dní	Opakujte dávku 0,8 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu začnite dávkou 0,4 mg/kg
		Viac ako 56 dní	Znovu začnite dávkou 0,01 mg/kg

* Pred opätovným začatím podávania TALVEY podajte lieky podávané pred liečbou. Po opätovnom začatí liečby TAVLEY pokračujte príslušným dávkovaním jedenkrát za týždeň alebo jedenkrát za dva týždne (pozri časť 4.2).

Úpravy dávok pri nežiaducich reakciách

Na zvládnutie toxicity súvisiacej s TALVEY môže byť potrebné oneskorenie dávky (pozri časť 4.4). Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby TALVEY po odložení dávkovania sú uvedené v tabuľke 2.

Odporúčané opatrenia na liečbu CRS a ICANS sú uvedené v tabuľkách 3 a 4. Odporúčané úpravy dávok pri iných nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 6.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

CRS sa má identifikovať na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Majú sa vyhodnotiť a liečiť iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie. Ak je podozrenie na CRS, podávanie TALVEY sa má pozastaviť, kým CRS neustúpi, a má sa liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 3. Má sa podávať podporná liečba CRS, ktorá môže pri závažnom alebo život ohrozujúcom CRS zahŕňať intenzívnu starostlivosť. Je potrebné zvážiť laboratórne testovanie na sledovanie diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIK), hematologických parametrov, ako aj funkcie pľúc, srdca, obličiek a pečene.

Tabuľka 3: Usmernenia pre liečbu CRS

Stupeň CRS[a]	Postupy zahŕňajúce TALVEY	Tocilizumab[b]	Kortikosteroidy[c]
1. stupeň Teplota ≥ 38 °C[d]	Pozastavte podávanie TALVEY, kým CRS neustúpi. Pred ďalšou dávkou TALVEY podajte lieky podávané pred liečbou.	Môže sa zvážiť.	Nerelevantné

2. stupeň Teplota ≥ 38 °C[d] a jeden z nasledujúcich príznakov: • Hypotenzia reagujúca na tekutiny a nevyžadujúca vazopresory alebo • Potreba kyslíka privádzaného nízkoprietokovou nazálnou kanylou[e] alebo do blízkosti nosa.	Pozastavte podávanie TALVEY, kým CRS neustúpi. Pred ďalšou dávkou TALVEY podajte lieky podávané pred liečbou. Monitorujte pacienta počas 48 hodín po ďalšej dávke TALVEY. Poučte pacientov, aby počas monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia.	Podávajte tocilizumab[c] 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Množstvo obmedzte na maximálne 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky.	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku podávania tocilizumabu, podávajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým príznak nebude 1. alebo nižšieho stupňa, potom znižujte do vysadenia v priebehu 3 dní.
3. stupeň Teplota ≥ 38 °C[d] a jeden z nasledujúcich príznakov: • Hypotenzia vyžadujúca jeden vazopresor s vazopresínom alebo bez neho alebo • Potreba kyslíka privádzaného pomocou vysokoprietokovej nazálnej kanyly[e], tvárovej masky, masky bez rezervoáru alebo Venturiho masky	<u>Trvanie < 48 hodín</u> Ako v prípade 2. stupňa. <u>Opakovane alebo trvanie ≥ 48 hodín</u> Natrvalo ukončite liečbu s TALVEY.	Podávajte tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Množstvo obmedzte na maximálne 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky.	Ak nedôjde k zlepšeniu, podávajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo dexametazón (napríklad 10 mg intravenózne každých 6 hodín). Pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým príznak nebude 1. alebo nižšieho stupňa, potom znižujte do vysadenia v priebehu 3 dní.
4. stupeň Teplota ≥ 38 °C[d] a jeden z nasledujúcich príznakov: • Hypotenzia vyžadujúca viacnásobné vazopresory (bez vazopresínu) alebo • potreba kyslíka s pozitívnym tlakom (napr. kontinuálny pretlak v dýchacích cestách [CPAP], dvojúrovňový pozitívny tlak v dýchacích cestách [BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia)	Natrvalo ukončite liečbu s TALVEY.	Podávajte tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Množstvo obmedzte na maximálne 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky.	Ako je uvedené vyššie, alebo podávajte metylprednizolón 1 000 mg intravenózne denne počas 3 dní podľa uváženia lekára. Ak sa stav nezlepší alebo ak sa stav zhorší, zvážte alternatívne imunosupresíva.[c]

[a] Na základe klasifikácie ASTCT pre CRS (Lee et al 2019).
[b] Podrobnosti nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab.
[c] Nereagujúci CRS liečte podľa inštitucionálnych smerníc.
[d] Pripísaná CRS. Horúčka nemusí byť vždy prítomná súčasne s hypotenziou alebo hypoxiou, pretože môže byť maskovaná intervenciami, ako sú antipyretiká alebo anticytokínová terapia (napr. tocilizumab alebo kortikosteroidy).
[e] Nízkoprietoková nazálna kanyla má prietok ≤ 6 l/min a vysokoprietoková nazálna kanyla má prietok > 6 l/min.

Neurologická toxicita vrátane ICANS
Pri prvom prejave neurologickej toxicity vrátane ICANS sa má podávanie TALVEY pozastaviť a má sa zvážiť neurologické vyšetrenie. Majú sa vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov. Má sa poskytnúť podporná liečba, ktorá môže v prípade závažného alebo život ohrozujúceho ICANS zahŕňať intenzívnu starostlivosť (pozri časť 4.4). Odporúčania pre manažment ICANS sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Odporúčania pre manažment ICANS

Stupeň ICANS[a, b]	**Súbežný CRS**	**Bez súbežného CRS**
1. stupeň Skóre ICE[c] 7 – 9 alebo znížená úroveň vedomia[d]: prebúdza sa spontánne.	Manažment CRS podľa tabuľky 3. Monitorujte neurologické príznaky a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom podľa uváženia lekára.	Monitorujte neurologické príznaky a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom podľa uváženia lekára.
	Pozastavte podávanie TALVEY, kým ICANS neustúpi. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	
2. stupeň Skóre ICE[c] 3 – 6 alebo znížená úroveň vedomia[d]: prebúdza sa na hlas.	Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 3 pre manažment CRS. Ak po začatí liečby tocilizumabom nedôjde k zlepšeniu, podávajte dexametazón[e] 10 mg intravenózne každých 6 hodín, ak už nepodávate iné kortikosteroidy. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.	Podávajte dexametazón[e] 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.
	Pozastavte podávanie TALVEY, kým ICANS neustúpi. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie. Monitorujte pacienta denne počas 48 hodín po ďalšej dávke TALVEY. Poučte pacientov, aby počas denného monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia.	
3. stupeň Skóre ICE[c] 0 – 2 (Ak je skóre ICE 0, ale pacienta je možné zobudiť (napr. pri vedomí s celkovou afáziou) a je možné vykonať hodnotenie)	Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 3 pre manažment CRS. Podávajte dexametazón[e] 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a dávku opakujte každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.	Podávajte dexametazón[e] 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.

<table>
<tr><td>alebo znížená úroveň vedomia[d]: prebúdza sa iba na dotykový podnet.

alebo záchvaty[d], buď:
• akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo ustúpi, alebo
• nekonvulzívne záchvaty na elektroencefalograme (EEG), ktoré po intervencii ustúpia,

alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/miestny edém pri neurozobrazovaní[d].</td><td colspan="2">Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie.

<u>Prvý výskyt:</u>
Pozastavte podávanie TALVEY, kým ICANS neustúpi.

Monitorujte pacienta počas 48 hodín po ďalšej dávke TALVEY. Poučte pacientov, aby počas monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia.

<u>Opakovane:</u>
Natrvalo ukončite liečbu s TALVEY.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4. stupeň

Skóre ICE[c] 0
(Pacienta nie je možné prebrať a nie je možné vykonať hodnotenie ICE)

alebo znížená úroveň vedomia[d], buď:
• pacienta nie je možné prebrať alebo na prebratie sú potrebné silné alebo opakované dotykové podnety, alebo
• letargia alebo kóma,

alebo záchvaty[d], buď:
• život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo
• opakujúce sa klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi záchvatmi,

alebo motorické nálezy[d]:
• hlboká fokálna motorická slabosť, ako je hemiparéza alebo paraparéza,

alebo zvýšený intrakraniálny tlak/cerebrálny edém[d] s prejavmi/príznakmi, ako sú:
• difúzny edém mozgu na neurozobrazení alebo
• decerebrovaný alebo dekortikovaný postoj alebo
• obrna šiesteho kraniálneho nervu alebo
• papiloedém alebo
• Cushingova triáda.</td><td>Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 3 pre manažment CRS.

Podávajte dexametazón[e] 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.

Alebo zvážte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne s prvou dávkou tocilizumabu a pokračujte intravenóznym metylprednizolónom 1 000 mg denne počas 2 dní alebo dlhšie.</td><td>Podávajte dexametazón[e] 10 mg intravenózne a dávku opakujte každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom znižujte do vysadenia.

Alebo zvážte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom postupujte, ako je uvedené vyššie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Natrvalo ukončite liečbu s TALVEY.

Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie.

V prípade zvýšeného intrakraniálneho tlaku/cerebrálneho edému si pozrite miestne inštitucionálne smernice pre manažment.</td></tr>
</table>

[a] Manažment je určený najzávažnejšou udalosťou, ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

[b] Klasifikácia ASTCT 2019 pre ICANS.

[c] Ak sa dá pacient prebrať a je schopný absolvovať hodnotenie encefalopatie spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), vyhodnoťte: **orientáciu** (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); **pomenovanie** (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); **splnenie príkazov** (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); **písanie** (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a **pozornosť** (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak sa nedá pacient prebrať a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE (4. stupeň ICANS) = 0 bodov.

[d] Nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

[e] Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo ekvivalent

Tabuľka 5: Odporúčania pre manažment neurologickej toxicity (okrem ICANS)

Nežiaduca reakcia	Závažnosť[a]	Opatrenia
Neurologická toxicita[a] (okrem ICANS)	1. stupeň	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým príznaky neurologickej toxicity neustúpia alebo kým nedôjde k ich stabilizácii.[b]
	2. stupeň 3. stupeň (prvý výskyt)	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým sa príznaky neurologickej toxicity nezlepšia na 1. stupeň alebo lepší.[b] • Poskytnite podpornú liečbu.
	3. stupeň (opakovaný výskyt) 4. stupeň	• Natrvalo ukončite liečbu s TALVEY. • Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť.

[a] Na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (NCI CTCAE), verzia 4.03.

[b] Odporúčania týkajúce sa opätovného začatia liečby s TALVEY po oneskorení dávky sú uvedené v tabuľke 2.

Iné nežiaduce reakcie

Odporúčané úpravy dávky pri iných nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Odporúčané úpravy dávky pri iných nežiaducich reakciách

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Úprava dávky
Závažné infekcie (pozri časť 4.4)	Všetky stupne	• U pacientov s aktívnou infekciou nepodávajte TALVEY podľa schémy postupného zvyšovania dávky. • Vo fáze postupného zvyšovania dávky pozastavte podávanie TALVEY, kým infekcia neustúpi.
	3. – 4. stupeň	• Počas liečebnej fázy pozastavte podávanie TALVEY, kým sa infekcia nezlepší na 2. stupeň alebo lepší.
Cytopénie (pozri časť 4.4)	Absolútny počet neutrofilov nižší ako $0,5 \times 10^9$/l.	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým absolútny počet neutrofilov nedosiahne $0,5 \times 10^9$/l alebo vyššiu hodnotu.
	Febrilná neutropénia	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým absolútny počet neutrofilov nedosiahne $1,0 \times 10^9$/l alebo vyššiu hodnotu a kým horúčka neustúpi.
	Hemoglobín nižší ako 8 g/dl	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým hladina hemoglobínu nedosiahne 8 g/dl alebo vyššiu hodnotu.
	Počet krvných doštičiek menej ako 25 000/µl Počet krvných doštičiek medzi 25 000/µl a 50 000/µl s krvácaním	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým počet krvných doštičiek nedosiahne 25 000/µl alebo vyššiu hodnotu a nie sú prítomné známky krvácania.

Orálna toxicita vrátane úbytku hmotnosti (pozri časť 4.4)	Toxicita nereagujúca na podpornú liečbu	Prerušte podávanie TALVEY až do stabilizácie alebo zlepšenia a zvážte opätovné začatie liečby podľa upravenej schémy takto: • Ak je súčasná dávka 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň, zmeňte ju na 0,4 mg/kg jedenkrát za dva týždne • Ak je súčasná dávka 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne, zmeňte dávku na 0,8 mg/kg jedenkrát za štyri týždne
Kožné reakcie vrátane porúch nechtov (pozri časť 4.4)	3. – 4. stupeň	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší na 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu.
Iné nehematologické nežiaduce reakcie[a] (pozri časť 4.8)	3. – 4. stupeň	• Pozastavte podávanie TALVEY, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší na 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu.

[a] Na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (NCI-CTCAE), verzia 4.03.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia
V pediatrickej populácii nie je použitie TALVEY na liečbu mnohopočetného myelómu relevantné.

Starší pacienti (65 rokov a starší)
Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené alebo žiadne údaje.

Spôsob podávania

TALVEY sa podáva subkutánne.

Požadovaný objem TALVEY sa má podať do podkožného tkaniva brucha (uprednostňované miesto podania injekcie). Alternatívne sa môže TALVEY podať do podkožného tkaniva na iných miestach (napr. stehno). Ak je potrebných viac injekcií, injekcie TALVEY sa majú podať najmenej 2 cm od seba.

TALVEY sa nesmie podávať do tetovania alebo jaziev ani do oblastí, kde je koža červená, pomliaždená, citlivá, tvrdá alebo nejako porušená.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

U pacientov, ktorí dostávajú TALVEY, sa môže vyskytnúť CRS vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných reakcií (pozri časť 4.8). Klinické prejavy a príznaky CRS môžu okrem iného zahŕňať pyrexiu, hypotenziu, zimnicu, hypoxiu, bolesť hlavy, tachykardiu a zvýšenú hladinu transamináz. Potenciálne život ohrozujúce komplikácie CRS môžu zahŕňať srdcovú dysfunkciu, syndróm akútnej respiračnej tiesne, neurologickú toxicitu, zlyhanie obličiek a/alebo pečene a diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (DIK).

Liečba s TALVEY sa má začať fázou postupného zvyšovania dávky a pred každou dávkou TALVEY počas fázy postupného zvyšovania dávky sa majú podať lieky podávané pred liečbou (kortikosteroidy, antihistaminiká a antipyretiká), aby sa znížilo riziko CRS. Pacienti majú byť po podaní lieku primerane monitorovaní. Pacientom, u ktorých sa po predchádzajúcej dávke vyskytne CRS, sa majú pred ďalšou dávkou TALVEY podať lieky podávané pred liečbou (pozri časť 4.2).

Pacienti, u ktorých sa pri akejkoľvek predchádzajúcej liečbe presmerovaním T buniek vyskytol CRS 3. alebo vyššieho stupňa, boli z klinických štúdií vylúčení. Nemožno vylúčiť, že predchádzajúci závažný CRS pri liečbe T bunkami s chimérickým antigénovým receptorom (CAR) alebo inými TCE (T-cell engager) môže mať vplyv na bezpečnosť TALVEY. Potenciálne prínosy liečby sa majú starostlivo zvážiť vzhľadom na riziko neurologických príhod a pri podávaní TALVEY týmto pacientom je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky CRS. Pri prvom prejave CRS sa majú pacienti okamžite vyhodnotiť z hľadiska potreby hospitalizácie a podľa závažnosti sa má začať podávať podporná liečba, tocilizumab a/alebo kortikosteroidy. Počas CRS sa treba vyhnúť použitiu myeloidných rastových faktorov, najmä faktora stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF). Podávanie TALVEY sa má pozastaviť, kým CRS neustúpi (pozri časť 4.2).

Neurologická toxicita vrátane ICANS

Po liečbe TALVEY sa vyskytli závažné alebo život ohrozujúce neurologické toxicity vrátane ICANS (pozri časť 4.8).

Po liečbe TALVEY sa vyskytli ICANS vrátane fatálnych reakcií. Nástup ICANS môže byť súbežný s CRS, po ústupe CRS alebo bez prítomnosti CRS. Klinické prejavy a príznaky ICANS môžu okrem iného zahŕňať stav zmätenosti, zníženú úroveň vedomia, dezorientáciu, somnolenciu, letargiu a bradyfréniu.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní na prejavy a príznaky neurologických toxicít a majú byť okamžite liečení. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky neurologických toxicít vrátane ICANS. Pri prvom prejave neurologických toxicít vrátane ICANS treba pacienta okamžite vyšetriť a poskytnúť mu podpornú liečbu v závislosti od závažnosti. Pacienti, u ktorých sa vyskytne ICANS 2. alebo vyššieho stupňa, majú byť poučení, aby zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia, a majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky počas 48 hodín po podaní ďalšej dávky TALVEY.

V prípade ICANS a iných neurologických toxicít sa má liečba s TALVEY pozastaviť alebo ukončiť v závislosti od závažnosti a majú sa dodržiavať odporúčania na liečbu uvedené v tabuľke 4 (pozri časť 4.2).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití talkvetamabu u pacientov s postihnutím CNS myelómom alebo inými klinicky relevantnými patológiami CNS v dôsledku ich vylúčenia zo štúdie z dôvodu potenciálneho rizika ICANS.

Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS majú byť pacienti poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo obsluhe strojov počas fázy postupného zvyšovania dávky a počas 48 hodín po ukončení fázy postupného zvyšovania dávky a v prípade nového výskytu akýchkoľvek neurologických príznakov až do ich vymiznutia (pozri časť 4.7).

Manažment neurologických toxicít
Pri prvom prejave neurologickej toxicity vrátane ICANS sa má zvážiť neurologické vyšetrenie. Majú sa vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov. Podávanie TALVEY sa má pozastaviť až do vymiznutia nežiaducej reakcie (pozri tabuľku 4). V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít sa má poskytnúť intenzívna starostlivosť a podporná liečba.

Orálna toxicita

Po liečbe TALVEY sa veľmi často vyskytujú orálne toxicity vrátane dysgeúzie, sucha v ústach, dysfágie a stomatitídy (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky orálnej toxicity. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky orálnej toxicity, a má sa im poskytnúť podporná starostlivosť. Podporná starostlivosť môže zahŕňať látky stimulujúce tvorbu slín, ústnu vodu s obsahom steroidov alebo konzultáciu s výživovým poradcom. Podávanie TALVEY sa má prerušiť alebo sa má zvážiť menej časté dávkovanie (pozri časť 4.2).

V priebehu času môže dôjsť k výraznému úbytku hmotnosti (pozri časť 4.8). Počas liečby sa má pravidelne sledovať zmena telesnej hmotnosti. Klinicky významný úbytok hmotnosti sa má ďalej vyhodnocovať. Podávanie TALVEY sa má prerušiť alebo sa má zvážiť menej časté dávkovanie (pozri časť 4.2).

Závažné infekcie

U pacientov, ktorí dostávali TALVEY, boli hlásené závažné infekcie vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných infekcií (pozri časť 4.8). Pred liečbou a počas liečby TALVEY sa majú pacienti monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov infekcie a majú byť primerane liečení. Profylaktické antimikrobiálne látky sa majú podávať podľa miestnych usmernení. TALVEY sa nemá podávať pacientom s aktívnou závažnou infekciou. Podávanie TALVEY sa má pozastaviť, ako je uvedené (pozri tabuľku 4.2). Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky svedčiace o infekcii, majú vyhľadať lekársku pomoc.

Hypogamaglobulinémia

U pacientov, ktorí dostávali TALVEY, bola hlásená hypogamaglobulinémia (pozri časť 4.8). Počas liečby s TALVEY sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínov. Na liečbu pacientov s hypogamaglobulinémiou sa použila intravenózna alebo subkutánna imunoglobulínová liečba. Pacienti majú byť liečení podľa miestnych inštitucionálnych usmernení, vrátane preventívnych opatrení proti infekciám, antibiotickej alebo antivírusovej profylaxie a podávania náhrady imunoglobulínov.

Cytopénie

U pacientov, ktorí dostávali TALVEY, sa pozorovala neutropénia 3. alebo 4. stupňa, febrilná neutropénia a trombocytopénia, ktoré sa objavili počas liečby. Väčšina cytopénií sa vyskytla počas prvých 8 až 10 týždňov. Na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sa má monitorovať kompletný

krvný obraz. Podporná zdravotná starostlivosť sa má poskytovať podľa miestnych inštitucionálnych usmernení.
U pacientov s neutropéniou sa majú monitorovať prejavy infekcie. Podávanie TALVEY sa má pozastaviť, ak je to opodstatnené (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie

TALVEY môže spôsobiť kožné reakcie vrátane vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, erytému, erytematóznej vyrážky, ako aj poruchy nechtov (pozri časť 4.8). Kožné reakcie vrátane progresie vyrážok sa majú sledovať a v prípade potreby sa má zabezpečiť včasná intervencia a liečba kortikosteroidmi. Pri vyrážkach 3. alebo vyššieho stupňa alebo pri zhoršení vyrážok 1. alebo 2 stupňa sa majú podávať aj perorálne steroidy. Pri kožných reakciách, ktoré nie sú vyrážkami, sa môže zvážiť úprava dávky (pozri tabuľku 6).
Pri kožných reakciách a poruchách nechtov sa má podávanie TALVEY pozastaviť podľa závažnosti a má sa postupovať podľa inštitucionálnych usmernení (pozri časť 4.2).

Očkovacie látky

Imunitná odpoveď na očkovacie látky môže byť pri liečbe TALVEY znížená. Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby TALVEY alebo po nej sa neskúmala. Očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami sa neodporúča najmenej 4 týždne pred začiatkom liečby, počas liečby a najmenej 4 týždne po liečbe.
Informácie o neočakávanej expozície počas tehotenstva sú uvedené v časti 4.6.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Pred začatím liečby TALVEY sa musí overiť stav tehotenstva u žien vo fertilnom veku. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke TALVEY používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Talkvetamab spôsobuje uvoľňovanie cytokínov (pozri časť 5.1), ktoré môžu potláčať aktivitu enzýmov cytochrómu P450 (CYP), čo môže viesť k zvýšenej expozícii substrátov CYP. Najvyššie riziko liekovej interakcie sa očakáva od začiatku fázy zvyšovania dávky talkvetamabu do 9 dní po prvej liečebnej dávke a počas CRS a po ňom (pozri časť 4.4). Sledujte toxicitu alebo koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi CYP (napr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), pri ktorých môžu minimálne zmeny koncentrácie viesť k závažným nežiaducim reakciám. Dávka súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP (napr. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), sa má podľa potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Pred začatím liečby TALVEY sa musí overiť stav tehotenstva u žien vo fertilnom veku.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke TALVEY používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití TALVEY u gravidných žien ani údaje na zvieratách na posúdenie rizika TALVEY počas gravidity. Je známe, že ľudský IgG prechádza placentou po prvom trimestri gravidity. Preto má talkvetamab potenciál preniesť sa z matky na vyvíjajúci sa plod. Účinky TALVEY na vyvíjajúci sa plod nie sú známe. Preto sa TALVEY neodporúča u tehotných žien alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Ak sa TALVEY užíva počas gravidity, u novorodencov sa môže očakávať znížená imunitná odpoveď na očkovacie látky. Preto sa očkovanie novorodencov živými očkovacími látkami, ako je BCG, má odložiť do veku 4 týždňov.

Dojčenie

Nie je známe, či sa talkvetamab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na to, že pri TALVEY nie je známy potenciál závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí, pacientky nemajú dojčiť počas liečby s TALVEY a najmenej 3 mesiace po poslednej dávke.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku talkvetamabu na fertilitu. Účinky talkvetamabu na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TALVEY má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS je u pacientov, ktorí dostávajú TALVEY, riziko zníženej úrovne vedomia (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo obsluhe strojov počas fázy postupného zvyšovania dávky a 48 hodín po ukončení fázy postupného zvyšovania dávky (pozri časť 4.2) a v prípade nového nástupu akýchkoľvek neurologických príznakov, až kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli CRS (77 %), dysgeúzia (72 %), hypogamaglobulinémia (67 %), porucha nechtov (56 %), muskuloskeletálna bolesť (48 %), anémia (47 %), porucha kože (43 %), únava (43 %), úbytok hmotnosti (40 %), vyrážka (39 %), sucho v ústach (36 %), neutropénia (35 %), pyrexia (33 %), xeróza (32 %), trombocytopénia (30 %), infekcia horných dýchacích ciest (29 %), lymfopénia (27 %), dysfágia (24 %), hnačka (25 %), pruritus (23 %), kašeľ (23 %), bolesť (22 %), znížená chuť do jedla (22 %) a bolesť hlavy (20 %).

Závažné nežiaduce reakcie hlásené u pacientov zahŕňali CRS (13 %), pyrexiu (5 %), ICANS (3,8 %), sepsu (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), bakteriálnu infekciu (2,4 %), pneumóniu (2,4 %), vírusovú infekciu (2,4 %), neutropéniu (2,1 %) a bolesť (2,1 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli ICANS (1,1 %) a úbytok telesnej hmotnosti (0,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť TALVEY sa hodnotila u 339 dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, vrátane pacientov liečených s TALVEY v odporúčanom dávkovacom režime s predchádzajúcou liečbou presmerovaním T buniek alebo bez nej v štúdii MonumenTAL-1. Medián trvania liečby bol 7,4 mesiaca (rozsah: 0,0 až 32,9 mesiaca).

V tabuľke 7 sú zhrnuté nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali TALVEY. Údaje o bezpečnosti TALVEY sa hodnotili aj v populácii všetkých liečených (All Treated) pacientov (n = 501) bez ďalších identifikovaných nežiaducich reakcií.

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa frekvenčnej kategórie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených TALVEY v štúdii MonumenTAL-1 (N = 339)

Trieda orgánových systémov Nežiaduci účinok	**Frekvenčná kategória**	**Akýkoľvek stupeň (%)**	**3. alebo 4. stupeň (%)**
Infekcie a nákazy			
Bakteriálna infekcia[*]	Veľmi časté	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Mykotická infekcia[*]	Veľmi časté	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19[*#]	Veľmi časté	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infekcia horných dýchacích ciest[*]	Veľmi časté	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsa[*#]	Časté	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumónia[*]	Časté	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Vírusové infekcie[*]	Časté	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Neutropénia[*]	Veľmi časté	119 (35 %)	103 (30 %)
Anémia[*]	Veľmi časté	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopénia	Veľmi časté	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopénia	Veľmi časté	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopénia	Veľmi časté	62 (18 %)	38 (11 %)
Krvácanie[1]	Časté	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febrilná neutropénia	Časté	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Poruchy imunitného systému			
Syndróm uvoľňovania cytokínov	Veľmi časté	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogamaglobulinémia[2]	Veľmi časté	227 (67 %)	0
Poruchy metabolizmu a výživy			
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokaliémia	Veľmi časté	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatémia[*]	Veľmi časté	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagneziémia	Veľmi časté	35 (11 %)	0
Poruchy nervového systému			
Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami [*]	Veľmi časté	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopatia[3]	Veľmi časté	36 (11 %)	0
Bolesť hlavy[*]	Veľmi časté	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Porucha motorickej funkcie[4]	Veľmi časté	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Závrat[*]	Veľmi časté	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Senzorická neuropatia[5]	Veľmi časté	34 (10 %)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Kašeľ[*]	Veľmi časté	78 (23 %)	0
Dyspnoe[6#]	Veľmi časté	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Bolesť ústnej dutiny[*]	Veľmi časté	42 (12 %)	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Dysgeúzia[‡7]	Veľmi časté	245 (72 %)	0
Sucho v ústach[‡]	Veľmi časté	122 (36 %)	0
Dysfágia	Veľmi časté	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Hnačka	Veľmi časté	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitída[8]	Veľmi časté	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Nevoľnosť	Veľmi časté	64 (19 %)	0
Zápcha	Veľmi časté	61 (18 %)	0

Bolesť brucha*	Veľmi časté	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Vracanie	Veľmi časté	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka*	Veľmi časté	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Poruchy kože*	Veľmi časté	145 (43 %)	0
Xeróza[9]	Veľmi časté	109 (32 %)	0
Svrbenie	Veľmi časté	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Porucha nechtov*	Veľmi časté	191 (56 %)	0
Alopécia	Časté	30 (9 %)	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Bolesť kostrových svalov*	Veľmi časté	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava*	Veľmi časté	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Pokles hmotnosti	Veľmi časté	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Pyrexia*	Veľmi časté	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Bolesť*	Veľmi časté	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Edém[10]	Veľmi časté	59 (17 %)	0
Reakcia v mieste podania[11]	Veľmi časté	45 (13 %)	0
Zimnica	Veľmi časté	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Zníženie hladiny fibrinogénu	Veľmi časté	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Predĺženie aPTT	Veľmi časté	49 (15 %)	0
Zvýšená hladina transamináz[12]	Veľmi časté	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Zvýšenie INR	Veľmi časté	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Veľmi časté	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Nežiaduce reakcie sú kódované s použitím MedDRA verzie 24.0.

‡ Podľa CTCAE v4.03 je maximálny stupeň toxicity pre dysgeúziu 2. stupeň a maximálny stupeň toxicity pre sucho v ústach 3. stupeň.

* Zoskupený výraz

\# Zahŕňa fatálny následok/následky

1 Krvácanie zahŕňa: krvácanie do spojoviek, epistaxu, hematóm, hematúriu, krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu, periorbitálne krvácanie, petéchie, rektálne krvácanie, subdurálny hematóm a vaginálne krvácanie.

2 Hypogamaglobulinémia zahŕňa: hypogamaglobulinémiu a/alebo pacientov s laboratórnymi hladinami IgG pod 500 mg/dl po liečbe talkvetamabom.

3 Encefalopatia zahŕňa: agitovanosť, amnéziu, afáziu, bradyfréniu, stav zmätenosti, delírium, dezorientáciu, encefalopatiu, halucinácie, letargiu, poruchy pamäti, nepokoj, poruchy spánku a somnolenciu.

4 Motorická dysfunkcia zahŕňa: dysgrafiu, dysfóniu, poruchy chôdze, svalové kŕče, svalovú slabosť a tremor.

5 Senzorická neuropatia zahŕňa: dyzestéziu, hypestéziu, hypestéziu orálnu, neuralgiu, periférnu senzorickú neuropatiu, ischias a vestibulárnu neuronitídu.

6 Dyspnoe zahŕňa: akútne respiračné zlyhanie, dyspnoe, dyspnoe pri námahe, respiračné zlyhanie a tachypnoe.

7 Dysgeúzia zahŕňa: ageúziu, dysgeúziu, hypogeúziu a poruchu chuti.

8 Stomatitída zahŕňa: cheilitídu, glositídu, glosodíniu, ulceráciu v ústach, orálny diskomfort, erytém ústnej sliznice, bolesť v ústach, stomatitídu, opuch jazyka, diskomfort jazyka, erytém jazyka, edém jazyka a ulceráciu jazyka.

9 Xeróza zahŕňa: suché oko, suchú kožu a xerózu.

10 Edém zahŕňa: retenciu tekutín, opuch ďasien, hypervolémiu, opuch kĺbov, opuch pier, edém, periférny edém, periorbitálny edém, periférny opuch a opuch.

11 Reakcia v mieste podania zahŕňa: nepríjemné pocity v mieste podania, erytém v mieste podania, krvácanie v mieste podania, zápal v mieste podania, podráždenie v mieste podania, plak v mieste podania, pruritus v mieste podania, vyrážku v mieste podania a reakciu v mieste podania.

12 Zvýšená hladina transamináz zahŕňa: zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy a zvýšenú hladinu transamináz.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

V štúdii MonumenTAL-1 (N = 339) sa CRS vyskytol u 77 % pacientov. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom výskyt 3. stupňa sa vyskytol u 1,5 % pacientov. U tridsaťjeden percent (31 %) pacientov sa vyskytla viac ako jedna udalosť CRS. Väčšina udalostí sa vyskytla počas fázy postupného zvyšovania dávky po dávke 0,01 mg/kg (29 %), po dávke 0,06 mg/kg (44 %), po dávke 0,3 mg/kg (u pacientov, ktorí dostávali dávkovanie jedenkrát za dva týždne; 33 %) alebo po úvodnej liečebnej dávke (0,4 mg/kg [30 %] alebo 0,8 mg/kg [12 %]). Menej ako 4 % udalostí CRS sa vyskytlo od 5. týždňa; všetky udalosti boli 1. stupňa. Medián času do nástupu CRS bol 27 hodín od poslednej dávky, 91 % udalostí sa vyskytlo do 48 hodín od poslednej dávky a medián trvania bol 17 hodín. Na

liečbu CRS sa použil tocilizumab v 39 %, kortikosteroidy v 5 % a tocilizumab v kombinácii s kortikosteroidmi v 3,5 % prípadov CRS. Klinické prejavy a príznaky CRS môžu okrem iného zahŕňať pyrexiu (76 %), hypotenziu (15 %), zimnicu (12 %), hypoxiu (7 %), bolesť hlavy (4,7 %), tachykardiu (5 %) a zvýšenú hladinu transamináz (aspartátaminotransferáza [1,5 %] a alanínaminotransferáza [0,9 %]).

Neurologické toxicity
V štúdii MonumenTAL-1 (N = 339) boli udalosti neurologickej toxicity hlásené u 29 % pacientov, ktorí dostávali TALVEY. Udalosti neurologickej toxicity boli 1. stupňa (17 %) a 2. stupňa (11 %), 3. stupňa (2,3 %) alebo 4. stupňa (0,3 %). Najčastejšie hlásenou udalosťou neurologickej toxicity bola bolesť hlavy (9 %).

ICANS sa zaznamenával len pre fázu 2 v štúdii MonumenTAL-1. Z 265 pacientov vo fáze 2 sa ICANS vyskytol u 9,8 % (n = 26) pacientov. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom výskyt 3. a 4. stupňa sa vyskytol u 2,3 % pacientov. Najčastejšie hlásenými klinickými prejavmi ICANS boli stav zmätenosti (3,8 %), dezorientácia (1,9 %), somnolencia (1,9 %) a znížená úroveň vedomia (1,9 %). Šesťdesiatosem percent (68 %) prípadov sa vyskytlo súčasne s CRS (počas CRS alebo do 7 dní po jeho ústupe). U troch percent (3 %) pacientov sa vyskytla viac ako jedna udalosť ICANS. Okrem toho bola v štúdii MonumenTAL-1 hlásená jedna fatálna udalosť ICANS. U väčšiny pacientov sa ICANS vyskytol počas fázy postupného zvyšovania dávky po dávke 0,01 mg/kg, po dávke 0,06 mg/kg alebo po úvodnej liečebnej dávke (0,4 mg/kg a 0,8 mg/kg) (po 3 %). Medián času do nástupu ICANS bol 28 hodín od poslednej dávky, 68 % udalostí sa začalo do 48 hodín od poslednej dávky, 32 % udalostí sa vyskytlo po 48 hodinách a medián trvania ICANS bol 9 hodín.

Orálna toxicita
V štúdii MonumenTAL-1 (N = 339) malo sedemdesiatosem percent (78 %) pacientov udalosti 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 2 % pacientov. Boli hlásené prípady orálnej toxicity zahŕňajúce dysgeúziu, sucho v ústach, dysfágiu a stomatitídu.

Závažné infekcie
V štúdii MonumenTAL-1 (N = 339) sa infekcie 3. alebo 4. stupňa vyskytli u 19 % pacientov; fatálne infekcie sa vyskytli u 1,5 % pacientov – pneumónia súvisiaca s ochorením COVID-19, plesňová sepsa, infekcia a septický šok. Najčastejšie hlásenou (≥ 2 %) infekciou 3. alebo 4. stupňa bola pneumónia. Febrilná neutropénia sa pozorovala u 1 % pacientov a u 1,2 % sa vyskytla závažná febrilná neutropénia. Pokyny na monitorovanie a manažment nájdete v časti 4.4.

Hypogamaglobulinémia
Hodnoty IgG po začiatku liečby nižšie ako 500 mg/dl zodpovedajúce hypogamaglobulinémii boli hlásené u 64 % pacientov liečených talkvetamabom pri dávkovacej schéme 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň, u 66 % pacientov pri dávkovacej schéme 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne a u 71 % pacientov s predchádzajúcou liečbou presmerovaním T buniek (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie
V štúdii MonumenTAL-1 (N = 339) bola väčšina prípadov vyrážky 1. alebo 2. stupňa, pričom udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 3,5 % pacientov. Medián času do nástupu vyrážky bol 22 dní od prvej liečebnej dávky. Väčšina kožných toxicít iných ako vyrážka bola 1. alebo 2. stupňa, pričom pruritus 3. stupňa sa vyskytol u 0,3 % pacientov. Poruchy nechtov sa vyskytli u 56 % pacientov a boli 1. alebo 2. stupňa. Pokyny pre manažment sú uvedené v časti 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na

webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Maximálna tolerovaná dávka talkvetamabu nebola stanovená. V klinických štúdiách sa podávali dávky do 1,2 mg/kg jedenkrát za 2 týždne a 1,6 mg/kg jedenkrát za mesiac.

Liečba

V prípade predávkovania sa má pacient sledovať z dôvodu prípadných prejavov alebo príznakov nežiaducich účinkov, aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: zatiaľ nepridelený

Mechanizmus účinku

Talkvetamab je bišpecifická protilátka imunoglobulínu G4-prolín, alanín, alanín (IgG4 PAA) namierená proti GPRC5D a receptoru CD3 na T bunkách.

Talkvetamab podporuje zvýšenú cytotoxicitu sprostredkovanú T bunkami náborom T buniek exprimujúcich CD3 na bunky exprimujúce GPRC5D. To vedie k aktivácii T buniek a vyvoláva následnú lýzu buniek exprimujúcich GPRC5D sprostredkovanú vylučovaným perforínom a rôznymi granzýmami uloženými v sekrečných vezikulách cytotoxických T buniek. Na základe expresie GPRC5D na plazmatických bunkách s minimálnou až žiadnou expresiou zistenou na B bunkách a prekurzoroch B buniek sa talkvetamab zameriava najmä na bunky mnohopočetného myelómu.

Farmakodynamické účinky

Počas prvého mesiaca liečby talkvetamabom sa pozorovala aktivácia a redistribúcia T buniek a indukcia sérových cytokínov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť TALVEY v monoterapii sa hodnotila u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom v jednoramennej, otvorenej, multicentrickej štúdii MonumenTAL-1. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí predtým dostali najmenej tri predchádzajúce línie liečby, vrátane proteazómového inhibítora, imunomodulátora a monoklonálnej protilátky proti CD38. Zo štúdie boli vylúčení pacienti, ktorí v priebehu 3 predchádzajúcich mesiacov dostali liečbu s presmerovaním T buniek, ktorí mali v minulosti CRS 3. alebo vyššieho stupňa v súvislosti s akoukoľvek liečbou s presmerovaním T buniek, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov podstúpili alogénnu transplantáciu kmeňových buniek, ktorí v priebehu posledných 3 mesiacov podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo záchvat, ktorí mali postihnutie CNS alebo klinické prejavy mnohopočetného myelómu s postihnutím meningov, plazmocelulárnu leukémiu, aktívne alebo zdokumentované autoimunitné ochorenie v anamnéze s výnimkou vitiliga, vyliečenej detskej atopickej dermatitídy, syndrómu POEMS, primárnej amyloidózy ľahkých reťazcov a predchádzajúcej Graveovej choroby, ktorá bola eutyreoidná na základe klinických príznakov a laboratórnych testov.

Pacienti dostávali TALVEY 0,4 mg/kg subkutánne jedenkrát za týždeň po dvoch postupne sa zvyšujúcich dávkach (0,01 a 0,06 mg/kg) v prvom týždni liečby alebo TALVEY 0,8 mg/kg subkutánne jedenkrát za dva týždne po troch postupne sa zvyšujúcich dávkach (0,01; 0,06 a 0,3 mg/kg) až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti boli hospitalizovaní za účelom monitorovania najmenej na 48 hodín po podaní každej dávky TALVEY počas fázy postupného zvyšovania dávky.

Zo 143 pacientov liečených s TALVEY 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň, ktorí neboli vystavení predchádzajúcej liečbe presmerovaním T buniek, bol medián veku 67 rokov (rozsah: 46 až 86), 55 % tvorili muži, 90 % boli belosi a 8 % boli černosi alebo Afroameričania. Pacienti dostávali v priemere 5 (rozsah: 2 až 13) predchádzajúcich terapií a 78 % pacientov dostalo predchádzajúcu autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). Deväťdesiatštyri percent (94 %) pacientov bolo refraktérnych na poslednú liečbu a 74 % bolo refraktérnych na PI, imunomodulátor a protilátku proti CD38. Zo 132 pacientov, u ktorých boli k dispozícii základné cytogenetické údaje, boli vysoko rizikové cytogenetické faktory (prítomnosť t(4:14), t(14:16) a/alebo del(17p)) prítomné u 31 % pacientov. Dvadsaťtri percent (23 %) pacientov malo extramedulárne plazmacytómy.

Zo 145 pacientov liečených s TALVEY 0,8 mg/kg jedenkrát za 2 týždne, ktorí neboli vystavení predchádzajúcej liečbe presmerovaním T buniek, bol medián veku 67 rokov (rozsah: 38 až 84), 57 % tvorili muži, 86 % boli belosi a 6 % boli černosi alebo Afroameričania. Pacienti dostávali v priemere 5 (rozsah: 2 až 17) predchádzajúcich terapií a 79 % pacientov dostalo predchádzajúcu autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). Deväťdesiatštyri percent (94 %) pacientov bolo refraktérnych na poslednú liečbu a 69 % bolo refraktérnych na proteazómový inhibítor, imunomodulátor a protilátku proti CD38. Zo 128 pacientov, u ktorých boli k dispozícii základné cytogenetické údaje, boli vysoko rizikové cytogenetické faktory (prítomnosť t(4:14), t(14:16) a/alebo del(17p)) prítomné u 29 % pacientov. Dvadsaťšesť percent (26 %) pacientov malo extramedulárne plazmacytómy.

Výsledky účinnosti boli založené na celkovej miere odpovede stanovenej nezávislým hodnotiacim výborom na základe kritérií IMWG. Medián trvania následného sledovania u pacientov, ktorí dostávali TALVEY 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň, bol 18,8 mesiaca; odhadom 51,5 % respondentov si udržalo odpoveď najmenej 9 mesiacov.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacientov, ktorí dostávali TALVEY 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň

	0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň[a] (N = 143)
Celková miera odpovede (ORR = sCR + CR + VGPR + PR)	106 (74,1 %)
95 % IS (%)	(66,1; 81,1)
Striktná úplná odpoveď (sCR)	23,8 %
Úplná odpoveď (CR)	9,8 %
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	25,9 %
Čiastočná odpoveď (PR)	14,7 %
Trvanie odpovede (DOR)	
Počet účastníkov s odpoveďou	106
Medián DOR (95 % IS) (mesiace)	9,5 (6,7; 13,3)
Čas do prvej odpovede	
Počet účastníkov s odpoveďou	106
Medián (rozsah) (mesiace)	1,2 (0,2; 10,9)
Miera negativity MRD[a]	
Miera negativity MRD u všetkých liečených pacientov, n (%)	44 (30,8 %)
95 % IS (%)	(23,3; 39,0)
Miera negativity MRD[b] u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo sCR	
Počet pacientov, ktorí dosiahli CR alebo lepší výsledok	N = 48
Miera negativity MRD, n (%)	26 (54,2 %)
95 % IS (%)	(39,2; 68,6)

IS = interval spoľahlivosti; MRD = minimálna reziduálna choroba

[a] Miera negativity MRD je definovaná ako podiel účastníkov ktorí dosiahli negatívny stav MRD (pri 10^{-5}) v ktoromkoľvek časovom bode po úvodnej dávke a pred progresívnym ochorením (PD) alebo následnou antimyelómovou liečbou.

[b] Do úvahy sa berú len hodnotenia MRD (prah testovania 10^{-5}) v priebehu 3 mesiacov od dosiahnutia CR/sCR do úmrtia/progresie/následnej liečby (výlučne).

Medián trvania následného sledovania u pacientov, ktorí dostávali TALVEY 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne, bol 12,7 mesiaca; odhadom 76,3 % respondentov si udržalo odpoveď najmenej 9 mesiacov.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacientov, ktorí dostávali TALVEY 0,8 mg/kg jedenkrát za 2 týždne

	0,8 mg/kg jedenkrát za 2 týždne[a] (N = 145)
Celková miera odpovede (ORR = sCR + CR + VGPR + PR)	104 (71,7 %)
95 % IS (%)	(63,7; 78,9)
Striktná úplná odpoveď (sCR)	29,7 %
Úplná odpoveď (CR)	9,0 %
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	22,1 %
Čiastočná odpoveď (PR)	11,0 %
Trvanie odpovede (DOR)	
Počet účastníkov s odpoveďou	104
Medián DOR (95 % IS) (mesiace)	NO (13,0; NO)
Čas do prvej odpovede	
Počet účastníkov s odpoveďou	104
Medián (rozsah) (mesiace)	1,3 (0,2; 9,2)
Miera negativity MRD[a]	
Miera negativity MRD u všetkých liečených pacientov, n (%)	43 (29,7 %)
95 % IS (%)	(22,4; 37,8)
Miera negativity MRD[b] u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo sCR	
Počet pacientov, ktorí dosiahli CR alebo lepší výsledok	N = 56
Miera negativity MRD, n (%)	24 (42,9 %)
95 % IS (%)	(29,7; 56,8)

IS = interval spoľahlivosti; MRD = minimálna reziduálna choroba; NO = nemožno odhadnúť

[a] Miera negativity MRD je definovaná ako podiel účastníkov ktorí dosiahli negatívny stav MRD (pri 10^{-5}) v ktoromkoľvek časovom bode po úvodnej dávke a pred progresívnym ochorením (PD) alebo následnou antimyelómovou liečbou.

[b] Do úvahy sa berú len hodnotenia MRD (prah testovania 10^{-5}) v priebehu 3 mesiacov od dosiahnutia CR/sCR do úmrtia/progresie/následnej liečby (výlučne).

Výsledky ORR boli konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách vrátane počtu predchádzajúcich línií liečby, refraktérnosti na predchádzajúcu liečbu a cytogenetického rizika na začiatku liečby.

Imunogenita

V štúdii MonumenTAL-1 sa u 328 pacientov liečených subkutánnou monoterapiou talkvetamabom v dávke 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň alebo 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne, s predchádzajúcou liečbou s presmerovaním T-buniek alebo bez nej, hodnotili protilátky proti talkvetamabu. Po liečbe 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň alebo 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne sa u 106 z 328 pacientov (32,3 %) objavili protilátky proti talkvetamabu.
Obmedzený počet pozitívnych pacientov s protilátkou proti talkvetamabu (anti-talquetamab antibody, ADA) a nedostatok informácií o neutralizujúcej ADA bránia vyvodeniu definitívneho záveru ohľadom účinku neutralizujúcich ADA na klinické parametre.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TALVEY vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe mnohopočetného myelómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dávka 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň

Farmakokinetika talkvetamabu po subkutánnom podaní v dávke od 0,005 do 0,8 mg/kg jedenkrát za týždeň (0,0125- až 2-násobok odporúčanej dávky 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň) bola približne úmerná dávke. Priemerný pomer akumulácie medzi 1. a 7. týždennou dávkou talkvetamabu 0,4 mg/kg bol 3,9- a 4,5-násobný pre C_{max} a AUC_{tau} v uvedenom poradí.

Farmakokinetické parametre talkvetamabu po 1. a 7. odporúčanej dávke 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Farmakokinetické parametre talkvetamabu po prvej a siedmej odporúčanej liečebnej dávke (0,4 mg/kg) jedenkrát za týždeň u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom v štúdii MonumenTAL-1

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

T_{max} = čas do dosiahnutia C_{max}; C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia talkvetamabu v sére; C_{trough} = pozorovaná koncentrácia talkvetamabu v sére pred nasledujúcou dávkou; AUC_{tau} = plocha pod krivkou koncentrácie a času počas týždňového dávkovacieho intervalu. Údaje sú prezentované ako priemer ± štandardná odchýlka, okrem hodnoty T_{max}, ktorá je prezentovaná ako medián (minimum, maximum).

Dávka 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne

Farmakokinetika talkvetamabu po subkutánnom podaní v dávke od 0,8 mg/kg do 1,2 mg/kg jedenkrát za dva týždne (1,0- až 1,5-násobok odporúčanej dávky 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne) bola približne úmerná dávke. Priemerný pomer akumulácie medzi 1. a 5. dávkou talkvetamabu 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne bol 2,3- a 2,2-násobný pre C_{max} a AUC_{tau} v uvedenom poradí.

Farmakokinetické parametre talkvetamabu po 1. a 5. odporúčanej dávke 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Farmakokinetické parametre talkvetamabu po prvej a piatej odporúčanej dávke (0,8 mg/kg) jedenkrát za 2 týždne u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom v štúdii MonumenTAL-1

Farmakokinetické parametre	1. dávka 0,8 mg/kg	5. dávka 0,8 mg/kg
T_{max} (dni)	2,83 (1,68 – 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 – 7,82) (n = 19)
C_{max} (ng/ml)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C_{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = čas do dosiahnutia C_{max}; C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia talkvetamabu v sére; C_{trough} = pozorovaná koncentrácia talkvetamabu v sére pred nasledujúcou dávkou; AUC_{tau} = plocha pod krivkou koncentrácie a času počas dávkovacieho intervalu jedenkrát za dva týždne. Údaje sú prezentované ako priemer ± štandardná odchýlka, okrem hodnoty T_{max}, ktorá je prezentovaná ako medián (minimum, maximum).

Absorpcia

Na základe populačného farmakokinetického modelu bola typická hodnota biologickej dostupnosti talkvetamabu 62 % pri subkutánnom podaní v porovnaní s intravenóznym podaním.

Pri dávkovom režime 0.4 mg/kg jedenkrát za týždeň bol medián (rozsah) T_{max} talkvetamabu po 1. a 7. liečebnej dávke 3 (1 až 8) dni resp. 2 (1 až 6) dni.

Pri dávkovom režime 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne bol medián (rozsah) T_{max} talkvetamabu po 1. a 5. liečebnej dávke 3 (2 až 14) dni, resp. 3 (1 až 8) dni.

Distribúcia

Na základe populačného farmakokinetického modelu bola typická hodnota distribučného objemu 4,3 l (22 % CV [variačný koeficient]) pre centrálny kompartment a 5,8 l (83 % CV) pre periférny kompartment.

Eliminácia

Talkvetamab vykazoval časovo nezávislý aj časovo závislý klírens. Na základe populačného farmakokinetického modelu a post hoc parametrov účastníkov, ktorí dostávali subkutánne dávky (N = 392), je medián celkového klírensu 1,64 l/deň pri úvodnej liečbe a 0,80 l/deň v rovnovážnom stave. Klírens závislý od času predstavoval 48,8 % celkového klírensu pri úvodnej liečbe a potom exponenciálne klesal na < 5 % približne v 16. týždni. Profil koncentrácie v priebehu času v 16. týždni by dosiahol 90 % koncentrácie v rovnovážnom stave pre režim 0,4 mg/kg jedenkrát za týždeň aj pre režim 0,8 mg/kg jedenkrát za dva týždne. Medián polčasu terminálnej fázy bol 7,56 dňa pri úvodnej liečbe a 12,2 dňa v rovnovážnom stave.

Špeciálne skupiny pacientov

Farmakokinetická analýza zahŕňa 86 % osôb bielej pleti (n = 424), 9 % osôb čiernej pleti (n = 43), 2,2 % osôb ázijského pôvodu (n = 11) a 2,8 % osôb iného pôvodu (n = 14). Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy rasa alebo etnická príslušnosť, pohlavie ani telesná hmotnosť (rozsah: 40 až 143 kg) nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku talkvetamabu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika TALVEY sa u pediatrických pacientov vo veku 17 rokov a mladších neskúmala.

Starší pacienti

Výsledky populačných farmakokinetických analýz naznačujú, že vek (33 až 86 rokov) nemal vplyv na farmakokinetiku talkvetamabu. K dispozícii bolo len obmedzené množstvo údajov pre pacientov vo veku ≥ 85 rokov (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Podiel starších osôb vo farmakokinetických (PK) štúdiách s talkvetamabom

	Vek 65 – 74 rokov (Počet starších osôb / celkový počet)	**Vek 75 – 84 rokov (Počet starších osôb / celkový počet)**	**Vek 85 rokov a viac (Počet starších osôb / celkový počet)**
PK štúdie	181/492	73/492	1/492

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s talkvetamabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Výsledky populačných farmakokinetických analýz naznačujú, že mierna porucha funkcie obličiek (60 ml/min ≤ absolútna rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 90 ml/min) alebo stredne ťažká

porucha funkcie obličiek (30 ml/min ≤ absolútna GFR < 60 ml/min) nemali významný vplyv na farmakokinetiku talkvetamabu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s talkvetamabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Výsledky populačných farmakokinetických analýz s použitím klasifikácie NCI naznačujú, že mierna porucha funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až 1,5-násobok hornej hranice normálu (ULN) a akákoľvek aspartátaminotransferáza (AST) alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) nemala významný vplyv na farmakokinetiku talkvetamabu. U účastníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje (n = 2), zatiaľ čo u účastníkov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nástrojová molekula bola dobre znášaná v štúdiách všeobecnej toxicity na opiciach rodu makak, ale výsledky týchto štúdií vykonaných s normálnymi zdravými opicami majú obmedzenú prenosnosť na pacientov s mnohopočetným myelómom.

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na posúdenie karcinogénneho alebo genotoxického potenciálu talkvetamabu.

Reprodukčná toxikológia a fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na hodnotenie účinkov talkvetamabu na reprodukciu a vývoj plodu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov talkvetamabu na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát disodnej soli EDTA
Ľadová kyselina octová
Polysorbát 20
Trihydrát octanu sodného
Sacharóza
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, a preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Pripravená striekačka

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná do 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C a následne až 24 hodín pri teplote 15 °C až 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa príprava neuskutočnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Zlikvidujte, ak sa uchováva dlhšie ako 24 hodín v chladničke alebo dlhšie ako 24 hodín pri teplote okolia.

Pripravená injekčná striekačka sa má uchovávať chránená pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

TALVEY 2 mg/ml injekčný roztok
1,5 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovou zátkou a hliníkovým tesnením so svetlozeleným odklápacím viečkom obsahujúceho 3 mg talkvetamabu.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

TALVEY 40 mg/ml injekčný roztok
1 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovou zátkou a hliníkovým tesnením s fialovým odklápacím viečkom obsahujúceho 40 mg talkvetamabu.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky TALVEY sa dodávajú ako injekčný roztok pripravený na použitie, ktorý nie je pred podaním potrebné riediť.

Injekčné liekovky TALVEY s rôznymi koncentráciami sa nemajú kombinovať na dosiahnutie liečebnej dávky.

Na prípravu a podanie TALVEY sa má použiť aseptická technika.

Príprava TALVEY

- Pri príprave TALVEY si pozrite nasledujúce referenčné tabuľky
  - Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 13 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre dávku 0,01 mg/kg s použitím injekčnej liekovky TALVEY 2 mg/ml.

Tabuľka 13: Dávka 0,01 mg/kg: objemy injekcie s použitím injekčnej liekovky TALVEY 2 mg/ml

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka[a] (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 1,5 ml)
Dávka 0,01 mg/kg	35 až 39	0,38	0,19	1
	40 až 45	0,42	0,21	1
	46 až 55	0,5	0,25	1
	56 až 65	0,6	0,3	1
	66 až 75	0,7	0,35	1
	76 až 85	0,8	0,4	1
	86 až 95	0,9	0,45	1
	96 až 105	1,0	0,5	1
	106 až 115	1.1	0,55	1
	116 až 125	1,2	0,6	1
	126 až 135	1.3	0,65	1
	136 až 145	1.4	0,7	1
	146 až 155	1,5	0,75	1
	156 až 160	1.6	0,8	1

[a] Celková dávka (mg) sa vypočíta na základe zaokrúhleného objemu injekcie (ml)

- Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 14 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre dávku 0,06 mg/kg s použitím injekčnej liekovky TALVEY 2 mg/ml.

Tabuľka 14: Dávka 0,06 mg/kg: objemy injekcie s použitím injekčnej liekovky TALVEY 2 mg/ml

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka[a] (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 1,5 ml)
Dávka 0,06 mg/kg	35 až 39	2,2	1,1	1
	40 až 45	2,6	1,3	1
	46 až 55	3	1,5	1
	56 až 65	3,6	1,8	2
	66 až 75	4,2	2,1	2
	76 až 85	4,8	2,4	2
	86 až 95	5,4	2,7	2
	96 až 105	6	3	2
	106 až 115	6,6	3,3	3
	116 až 125	7,2	3,6	3
	126 až 135	7,8	3,9	3
	136 až 145	8,4	4,2	3
	146 až 155	9	4,5	3
	156 až 160	9,6	4,8	4

[a] Celková dávka (mg) sa vypočíta na základe zaokrúhleného objemu injekcie (ml)

- Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 15 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre dávku 0,4 mg/kg s použitím injekčnej liekovky TALVEY 40 mg/ml.

Tabuľka 15: Dávka 0,4 mg/kg: objemy injekcie s použitím injekčnej liekovky TALVEY 40 mg/ml

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka[a] (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 1,0 ml)
Dávka 0,4 mg/kg	35 až 39	14,8	0,37	1
	40 až 45	16	0,4	1
	46 až 55	20	0,5	1
	56 až 65	24	0,6	1
	66 až 75	28	0,7	1
	76 až 85	32	0,8	1
	86 až 95	36	0,9	1
	96 až 105	40	1	1
	106 až 115	44	1,1	2
	116 až 125	48	1,2	2
	126 až 135	52	1,3	2
	136 až 145	56	1,4	2
	146 až 155	60	1,5	2
	156 až 160	64	1,6	2

[a] Celková dávka (mg) sa vypočíta na základe zaokrúhleného objemu injekcie (ml)

- Na určenie celkovej dávky, objemu injekcie a počtu potrebných injekčných liekoviek použite tabuľku 16 na základe skutočnej telesnej hmotnosti pacienta pre dávku 0,8 mg/kg s použitím injekčnej liekovky TALVEY 40 mg/ml.

Tabuľka 16: Dávka 0,8 mg/kg: objemy injekcie s použitím injekčnej liekovky TALVEY 40 mg/ml

	Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka[a] (mg)	Objem injekcie (ml)	Počet injekčných liekoviek (1 injekčná liekovka = 1,0 ml)
Dávka 0,8 mg/kg	35 až 39	29,6	0,74	1
	40 až 45	34	0,85	1
	46 až 55	40	1	1
	56 až 65	48	1,2	2
	66 až 75	56	1,4	2
	76 až 85	64	1,6	2
	86 až 95	72	1,8	2
	96 až 105	80	2	2
	106 až 115	88	2,2	3
	116 až 125	96	2,4	3
	126 až 135	104	2,6	3
	136 až 145	112	2,8	3
	146 až 155	120	3	3
	156 až 160	128	3,2	4

[a] Celková dávka (mg) sa vypočíta na základe zaokrúhleného objemu injekcie (ml)

- Skontrolujte, či je injekčný roztok TALVEY bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak má roztok zmenenú farbu, ak je zakalený alebo ak sú v ňom prítomné cudzie častice.
- Injekčnú liekovku s príslušnou silou TALVEY vyberte z chladničky (2 °C až 8 °C) a nechajte zohrievať na izbovú teplotu (15 °C – 30 °C) najmenej počas 15 minút. Injekčnú liekovku TALVEY nezahrievajte žiadnym iným spôsobom.
- Po dosiahnutí požadovanej teploty jemne krúžte injekčnou liekovkou približne 10 sekúnd, aby sa obsah premiešal. Netraste.
- Pomocou prenosovej ihly natiahnite požadovaný injekčný objem TALVEY z injekčnej liekovky (liekoviek) do injekčnej striekačky vhodnej veľkosti.
  - Žiadny objem injekcie nemá presiahnuť 2,0 ml. Dávky vyžadujúce viac ako 2,0 ml rozdeľte rovnomerne do viacerých injekčných striekačiek.
- TALVEY je kompatibilný s injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele a polypropylénovým alebo polykarbonátovým materiálom striekačky.

- Prenosovú ihlu nahraďte ihlou vhodnej veľkosti na podanie injekcie.
- Ak je pripravená injekčná striekačka uložená v chladničke, pred podaním nechajte roztok dosiahnuť teplotu okolia.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. august 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.