

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok
TALVEY 40 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok

Jedna 1,5ml injekční lahvička obsahuje 3 mg talkvetamabu (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml injekční roztok

Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje 40 mg talkvetamabu (40 mg/ml).

Talkvetamab je humanizovaná bispecifická protilátka. Jedná se o imunoglobulin g4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) zacílený na GPRC5D (Receptor rodiny C, skupiny 5, člen D spřažený s G proteinem, G protein-coupled receptor family C group 5 member D) a receptorům diferenciačního klastru 3 (CD3). Talkvetamab je produkován v ovariálních buňkách křečička čínského za použití technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je bezbarvý až světle žlutý s pH 5,2 a osmolalitou 287 - 290 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TALVEY je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem TALVEY musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Přípravek TALVEY má podávat zdravotnický pracovník s odpovídajícím způsobem vyškoleným zdravotnickým personálem a s příslušným lékařským vybavením ke zvládnutí závažných reakcí, včetně

syndromu z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*; CRS) a neurologických toxicit zahrnujících syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS).

Dávkování

Před každou dávkou přípravku TALVEY podanou ve step-up fázi je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže).

Přípravek TALVEY se podává subkutánně v dávkovacím schématu jednou týdně nebo jednou za dva týdny podle tabulky 1. Pacienti, kteří dostávali talkvetamab podle dávkovacího schématu 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně a dosáhli adekvátní klinické odpovědi, která byla potvrzena alespoň ve dvou po sobě jdoucích hodnoceních onemocnění, mohou být převedeni na dávkovací schéma 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku TALVEY

Dávkovací schéma	Fáze	Den	Dávka přípravku TALVEY ^a
Dávkovací schéma jednou týdně	Step-up fáze	1. den	0,01 mg/kg
		3. den ^b	0,06 mg/kg
		5. den ^b	0,4 mg/kg
	Léčebná fáze	Následně jednou týdně ^c	0,4 mg/kg
Dávkovací schéma jednou za dva týdny	Step-up fáze	1. den	0,01 mg/kg
		3. den ^b	0,06 mg/kg
		5. den ^b	0,4 mg/kg
		7. den ^b	0,8 mg/kg
	Léčebná fáze	Následně jednou za dva týdny ^c	0,8 mg/kg

^a Na základě aktuální tělesné hmotnosti a podávána subkutánně.

^b Dávku lze podat za 2 až 4 dny po předchozí dávce a lze ji podat až 7 dní po předchozí dávce, aby mohly odeznít nežádoucí účinky.

^c Mezi dávkami podávanými jednou týdně udržujte odstup nejméně 6 dní a mezi dávkami podávanými jednou za dva týdny odstup nejméně 12 dní.

Pacienti mají být poučeni, aby zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni po dobu 48 hodin po podání všech dávek přípravku TALVEY v rámci step-up fáze s ohledem na známky a příznaky CRS a ICANS (viz bod 4.4).

Trvání léčby

Pacienti mají být léčeni přípravkem TALVEY do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity.

Před léčbou

V průběhu step-up fáze se 1 až 3 hodiny před každou dávkou přípravku TALVEY musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko CRS (viz bod 4.4).

- Kortikosteroid (perorální nebo intravenózní dexamethason 16 mg nebo jeho ekvivalent)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 50 mg nebo jeho ekvivalent)
- Antipyretika (perorální nebo intravenózní paracetamol 650 mg až 1 000 mg nebo jeho ekvivalent)

Premedikační léčivé přípravky se mají podat před podáním následujících dávek u pacientů, kteří opakují dávky v rámci step-up fáze podávání přípravku TALVEY z důvodu zpoždění dávek (viz tabulka 2) nebo u pacientů, u kterých se vyskytl syndrom z uvolnění cytokinů (viz tabulka 3).

Prevence infekce

Před zahájením léčby přípravkem TALVEY se má zvážit profylaxe k prevenci infekcí podle pokynů zdravotnického zařízení.

Zpoždění dávky

Pokud dojde ke zpoždění dávky přípravku TALVEY, je třeba léčbu opětovně zahájit podle doporučení v tabulce 2, a odpovídajícím způsobem má být obnoveno dávkování jednou týdně nebo jednou za dva týdny (viz „Dávkování“ výše). Před opětovným zahájením podávání přípravku TALVEY se mají podat premedikační léčivé přípravky a pacienti mají být odpovídajícím způsobem sledováni.

Tabulka 2: Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávky

Dávkovací schéma	Poslední podaná dávka	Doba od poslední podané dávky	Doporučení k přípravku TALVEY*
Dávkovací schéma jednou týdně	0,01 mg/kg	Více než 7 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 až 28 dní	Opakujte dávku 0,06 mg/kg
		Více než 28 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 až 35 dní	Opakujte dávku 0,4 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,06 mg/kg
		Více než 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
Dávkovací schéma jednou za dva týdny	0,01 mg/kg	Více než 7 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 až 28 dní	Opakujte dávku 0,06 mg/kg
		Více než 28 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 až 35 dní	Opakujte dávku 0,4 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,06 mg/kg
		Více než 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 až 35 dní	Opakujte dávku 0,8 mg/kg
		36 až 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,4 mg/kg
		Více než 56 dní	Znovu zahajte dávkou 0,01 mg/kg

* Před opětovným nasazením přípravku TALVEY podejte premedikační léčivé přípravky. Po opětovném nasazení přípravku TALVEY odpovídajícím způsobem obnovte podávání jednou týdně nebo jednou za dva týdny (viz bod 4.2).

Úpravy dávek při nežádoucích účincích

Zpoždění dávek mohou být vyžadována s cílem zvládnout toxicity související s přípravkem TALVEY (viz bod 4.4). Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávky jsou uvedena v tabulce 2.

Doporučené kroky při léčbě CRS a ICANS jsou uvedeny v tabulkách 3 a 4. Doporučené úpravy dávek při jiných nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 6.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS je třeba identifikovat podle klinických projevů (viz bod 4.4). Jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze se mají vyšetřit a léčit. Při podezření na CRS se má přípravek TALVEY vysadit, dokud CRS neodezní, a je třeba léčit podle doporučení v tabulce 3. Při CRS se má podávat podpurná léčba, která může zahrnovat intenzivní péči v případě závažného nebo život ohrožujícího CRS. Je třeba zvážit laboratorní testování s cílem sledovat diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC), hematologické parametry i plicní, srdeční, renální a jaterní funkce.

Tabulka 3: Doporučení k léčbě CRS

Stupeň CRS^a	Postupy týkající se přípravku TALVEY	Tocilizumab^b	Kortikosteroidy^c
Stupeň 1 Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud CRS nevyjmizí. Před další dávkou přípravku TALVEY podejte premedikační léčivý přípravek.	Lze zvážit.	Nelze použít
Stupeň 2 Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ buď: <ul style="list-style-type: none"> • s hypotenzí reagující na tekutiny a nevyžadující vasopresorika, nebo • s potřebou kyslíku podávaného s nízkým průtokem nosní kanylou^e nebo kyslíkovými brýlemi. 	Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud CRS neodezní. Před další dávkou přípravku TALVEY podejte premedikační léčivé přípravky. Po podání další dávky přípravku TALVEY sledujte pacienta po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během sledování zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení.	Podávejte tocilizumab ^c v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg). Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dávky kyslíku. Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.	Pokud do 24 hodin od nasazení tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte dvakrát denně intravenózně methylprednisolon v dávce 1 mg/kg nebo dexamethason v dávce 10 mg intravenózně každých 6 hodin. V podávání kortikosteroidů pokračujte, dokud se příhoda neupraví na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně vysazujte po dobu 3 dní.
Stupeň 3 Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ buď: <ul style="list-style-type: none"> • s hypotenzí vyžadující jeden vasopresor s vasopresinem nebo bez něj, nebo • s potřebou kyslíku podávaného s vysokým průtokem nosní kanylou^e, obličejovou maskou, jednosměrnou výdechovou maskou nebo maskou s Venturiho tryskou 	<u>Trvajícím < 48 hodin</u> Podle stupně 2. <u>Recidivující nebo trvajícím > 48 hodin</u> Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.	Podávejte tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg). Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dávky kyslíku. Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.	Pokud nedojde ke zlepšení, podávejte dvakrát denně intravenózně methylprednisolon v dávce 1 mg/kg nebo dexamethason (např. 10 mg intravenózně každých 6 hodin). V podávání kortikosteroidů pokračujte, dokud se příhoda neupraví na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně vysazujte po dobu 3 dní.

<p>Stupeň 4</p> <p>Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s hypotenzí vyžadující více vasopresorik (kromě vasopresinu), nebo • s potřebou kyslíku podávaného pod tlakem (např. continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubace a mechanická ventilace). 	<p>Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p>	<p>Podávejte tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně 1 hodinu (nepřesáhnout 800 mg).</p> <p>Podle potřeby opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin, pokud není odpověď na intravenózní tekutiny nebo zvýšení dávky kyslíku.</p> <p>Omezte na maximálně 3 dávky za 24 hodin; maximálně celkem 4 dávky.</p>	<p>Postupujte jako výše nebo 3 dny podávejte intravenózně methylprednisolon v dávce 1 000 mg za den, podle rozhodnutí lékaře.</p> <p>Pokud nedojde ke zlepšení nebo se stav zhorší, zvažte jiná imunosupresiva.^c</p>
--	---	--	---

^a Na základě klasifikace CRS American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee et al 2019).

^b Podrobnější pokyny k předepisování tocilizumabu naleznete v informacích o přípravku obsahujícím tocilizumab.

^c Nereagující CRS se má léčit podle pokynů platných ve zdravotnickém zařízení.

^d Přisuzuje se CRS. Horečka nemusí být vždy přítomna současně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jako jsou antipyretika nebo anticytokinová terapie (např. tocilizumab nebo kortikosteroidy).

^e Kyslík podávaný s nízkým průtokem nosní kanylou znamená $\leq 6\text{ l/min}$ a kyslík podávaný s vysokým průtokem nosní kanylou znamená $> 6\text{ l/min}$.

Neurologické toxicity včetně ICANS

Při prvních známkách neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) se má léčba přípravkem TALVEY přerušit a má se zvážit neurologické vyšetření. Mají být vyloučeny jiné příčiny neurologických příznaků. Je třeba poskytnout podpůrnou léčbu, která v případě závažného nebo život ohrožujícího ICANS může zahrnovat intenzivní péči (viz bod 4.4). Doporučení k léčbě ICANS jsou shrnuta v tabulce 4.

Tabulka 4: Doporučení k léčbě ICANS

Stupeň ICANS ^{a, b}	Současný výskyt CRS	Bez současného výskytu CRS
<p>Stupeň 1</p> <p>Skóre ICE^c 7 - 9</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí^d: probouzí se spontánně.</p>	<p>Léčba CRS podle tabulky 3.</p> <p>Sledujte neurologické příznaky a zvažte neurologické konzilium a vyšetření, podle rozhodnutí lékaře.</p> <p>Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud ICANS neodezní.</p> <p>K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antikonvulziva (např. levetiracetam).</p>	<p>Sledujte neurologické příznaky a zvažte neurologické konzilium a vyšetření, podle rozhodnutí lékaře.</p>

<p>Stupeň 2</p> <p>Skóre ICE^c 3 - 6</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí^d: probouzí se po oslovení.</p>	<p>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3.</p> <p>Pokud po nasazení tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte každých 6 hodin intravenózně dexamethason^e v dávce 10 mg, pokud pacient již neužívá jiné kortikosteroidy. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p>	<p>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason^e v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, a poté snižujte do vysazení.</p>
<p>Stupeň 3</p> <p>Skóre ICE^c 0 - 2 (Pokud je skóre ICE 0, ale pacienta lze probudit (např. probouzí se s globální afázií) a je schopen vyšetření)</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí^d: probouzí se pouze po taktilním stimulu,</p> <p>nebo epileptické záchvaty^d, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakékoli klinické epileptické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní epileptické záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí po intervenci, <p>nebo zvýšený nitrolební tlak: fokální/lokální edém při neurozobrazovacích metodách vyšetření^d.</p>	<p>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3.</p> <p>Podajte intravenózně dexamethason^e 10 mg s první dávkou tocilizumabu, a dávku opakujte každých 6 hodin. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p>	<p>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason^e v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p>
<p>Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud ICANS neodezní.</p> <p>K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.</p> <p>Po podání další dávky přípravku TALVEY sledujte pacienta po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během sledování zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení.</p> <p>K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.</p> <p><u>První výskyt:</u> Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud ICANS neodezní.</p> <p>Po podání další dávky přípravku TALVEY sledujte pacienta po dobu 48 hodin. Pacienty poučte, aby během sledování zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení.</p> <p><u>Recidiva:</u> Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p>		

<p>Stupeň 4</p> <p>Skóre ICE^c 0 (Pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit hodnocení encefalopatie asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICE))</p> <p>nebo snížená úroveň vědomí^d buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacienta nelze probudit nebo k probuzení potřebuje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo stupor nebo kóma, <p>nebo epileptické záchvaty^d, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> život ohrožující dlouhotrvající epileptický záchvat (> 5 min), nebo repetitivní klinické nebo elektrické epileptické záchvaty bez návratu k normálu mezi nimi, <p>nebo motorické nálezy^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, <p>nebo zvýšený nitrolební tlak/otok mozku^d se známkami/příznaky, jako je:</p> <ul style="list-style-type: none"> difuzní otok mozku při zobrazovacích metodách vyšetření mozku, nebo decerebrační nebo dekortikační poloha, nebo obrna VI. hlavového nervu, nebo otok papily zrakového nervu, nebo Cushingova triáda. 	<p>K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3.</p> <p>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason^e v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p> <p>Alternativně zvažte intravenózní podání methylprednisolonu 1 000 mg za den s první dávkou tocilizumabu, a pokračujte v intravenózním podávání methylprednisolonu 1 000 mg za den po dobu 2 nebo více dní.</p>	<p>Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason^e v dávce 10 mg. V podávání dexamethasonu pokračujte, dokud nedojde k úpravě na stupeň 1 nebo nižší, poté snižujte do vysazení.</p> <p>Alternativně zvažte intravenózní podání methylprednisolonu 1 000 mg za den po dobu 3 dnů; pokud dojde ke zlepšení, v léčbě postupujte, jak je uvedeno výše.</p>
	<p>Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete.</p> <p>K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Podle potřeby k dalšímu vyhodnocení stavu zvažte neurologické konzilium a další specialisty.</p> <p>Při zvýšeném nitrolebním tlaku/otoku mozku postupujte podle pokynů zdravotnického zařízení.</p>	

^a Léčba je determinována nejzávažnější příhodou, která se nedá přisoudit žádné jiné příčině.

^b Stupně ICANS podle ASTCT 2019.

^c Pokud pacienta lze probudit a je možno u něj provést hodnocení encefalopatie asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICE), vyhodnoťte: **orientovanost** (orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice = 4 body); **pojmenovávání** (pojmenujte 3 předměty (např. ukažte hodiny, pero, knoflík = 3 body); **sledování pokynů** (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); **psaní** (schopnost napsat standardní větu = 1 bod) a **pozornost** (odečítejte pozpátku po desíti ze 100 = 1 bod). Pokud pacienta nelze probudit a není možno u něj provést hodnocení ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů

^d Nelze přisoudit žádné jiné příčině.

^e Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

Tabulka 5: Doporučení k léčbě neurologických toxicit (kromě ICANS)

Nežádoucí účinek	Závažnost ^a	Postup
Neurologické toxicity ^a (kromě ICANS)	Stupeň 1	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud příznaky neurologické toxicity nevyjmizí nebo se nestabilizují.^b
	Stupeň 2 Stupeň 3 (první výskyt)	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se příznaky neurologická toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo nižší.^b • Poskytněte podpůrnou léčbu.
	Stupeň 3 (recidivující) Stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> • Léčbu přípravkem TALVEY natrvalo ukončete. • Poskytněte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči.

^a Podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Verze 4.03.

^b Doporučení ohledně opětovného zahájení léčby přípravkem TALVEY po zpoždění dávek viz tabulka 2.

Další nežádoucí účinky

Doporučené úpravy dávkování při jiných nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Doporučené úpravy dávkování při jiných nežádoucích účincích

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
Závažné infekce (viz bod 4.4)	Všechny stupně	<ul style="list-style-type: none"> • U pacientů s aktivní infekcí nepodávejte přípravek TALVEY ve step-up dávkovacím režimu. • Ve step-up fázi přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud infekce nevyjmizí.
	Stupeň 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> • Během léčebné fáze přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se infekce nezlepší na stupeň 2 nebo lepší.
Cytopenie (viz bod 4.4)	Absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud absolutní počet neutrofilů nebude $0,5 \times 10^9/l$ nebo vyšší.
	Febrilní neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud absolutní počet neutrofilů nebude $1,0 \times 10^9/l$ nebo vyšší a horečka nevyjmizí.
	Hemoglobin nižší než 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud hemoglobin nebude 8 g/dl nebo vyšší.
	Počet krevních destiček nižší než 25 000/ μl Počet krevních destiček mezi 25 000/ μl a 50 000/ μl s krvácením	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud počet krevních destiček nebude 25 000/μl nebo vyšší a nebudou žádné známky krvácení.
Orální toxicita, včetně poklesu tělesné hmotnosti (viz bod 4.4)	Toxicita nereagující na podpůrnou péči	<p>Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud nedojde ke stabilizaci nebo zlepšení, a zvažte opětovné nasazení podle upraveného schématu následovně:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pokud je stávající dávka 0,4 mg/kg každý týden, změňte na 0,4 mg/kg každé dva týdny • pokud je stávající dávka 0,8 mg/kg každé dva týdny, změňte na 0,8 mg/kg každé čtyři týdny

Kožní reakce, zahrnující poruchy nehtů (viz bod 4.4)	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň 1 nebo výchozí stav.
Další nehematologické nežádoucí účinky ^a (viz bod 4.8)	Stupeň 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku TALVEY, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň 1 nebo výchozí stav.

^a Podle National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Verze 4.03.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Použití přípravku TALVEY v indikaci léčby mnohočetného myelomu u pediatrické populace není relevantní.

Starší pacienti

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje nebo nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek TALVEY je určen k subkutánnímu podání.

Požadovaný objem přípravku TALVEY se podává do podkožní tkáně na břicho (preferované místo podání injekce). Alternativně lze přípravek TALVEY podat do podkožní tkáně na jiných místech (např. stehno). Pokud je potřeba více injekcí, mají se injekce přípravku TALVEY podat nejméně 2 cm od sebe.

Přípravek TALVEY se nesmí podávat do tetování nebo jizev ani do míst, kde je kůže zarudlá, pohmožděná, citlivá, zatvrdlá nebo nějak porušená.

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů léčených přípravkem TALVEY se může objevit CRS, včetně život ohrožujících nebo fatálních reakcí (viz bod 4.8). Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat (avšak nejsou omezeny jen na tento výčet) pyrexii, hypotenzi, zimnici, hypoxii, bolest hlavy, tachykardii a zvýšené aminotransferázy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom akutní dechové tísně, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC).

Ke snížení rizika CRS se má léčba přípravkem TALVEY zahajovat dávkováním podle step-up fáze, a během step-up fáze mají být před každou dávkou přípravku TALVEY podány premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminika a antipyretika). Pacienti mají být po podání odpovídajícím způsobem sledováni. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, musí být před další dávkou přípravku TALVEY podány premedikační léčivé přípravky (viz bod 4.2).

Subjekty, u kterých se při jakékoli předchozí terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech vyskytlo CRS stupně 3 nebo vyššího, byly z klinických studií vyloučeny. Nelze vyloučit, že předchozí závažný CRS po T-lymfocytární terapii chiméřním antigenním receptorem (CAR) nebo jinými terapiemi založenými na účasti T-lymfocytů by mohl mít vliv na bezpečnost přípravku TALVEY. Potenciální přínosy léčby se mají pečlivě zvážit proti riziku neurologických příhod, přičemž při podávání přípravku TALVEY těmto pacientům je nutná zvýšená opatrnost.

Pacienty je třeba poučit, aby v případě, že se objeví známky nebo příznaky CRS, vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách CRS se má u pacientů ihned vyšetřit, zda není potřebná hospitalizace, a podle závažnosti je třeba zahájit podpůrnou léčbu, nasadit tocilizumab a/nebo kortikosteroidy. Během CRS je třeba se vyhnout použití myeloidních růstových faktorů, zejména faktoru stimulujícího kolonie granulocytů makrofágů (GM-CSF). Podávání přípravku TALVEY se má přerušit, dokud CRS neodezní (viz bod 4.2).

Neurologické toxicity včetně ICANS

Po léčbě přípravkem TALVEY se vyskytly závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity, včetně ICANS (viz bod 4.8).

Po léčbě přípravkem TALVEY se objevily ICANS, včetně fatálních reakcí. K nástupu ICANS může dojít současně s nástupem CRS, po odeznění CRS nebo bez přítomnosti CRS. Klinické známky a příznaky ICANS mohou zahrnovat (avšak nejsou omezeny jen na tento výčet) zmatenost, sníženou úroveň vědomí, dezorientaci, ospalost, letargii a bradyfrenii.

Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky neurologických toxicit a ty je třeba okamžitě léčit. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se objeví známky nebo příznaky neurologických toxicit, včetně ICANS. Při prvních známkách neurologických toxicit, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a na základě závažnosti jim má být poskytnuta podpůrná péče. Pacienti, u kterých se vyskytne ICANS stupně 2 nebo vyššího, mají být poučeni, aby zůstávali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky po dobu 48 hodin po další dávce přípravku TALVEY .

Při ICANS a dalších neurologických toxicitách se má přípravek TALVEY podle závažnosti vysadit nebo ukončit a mají se dodržovat léčebná doporučení uvedená v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití talkvetamabu u pacientů s postižením CNS myelomem nebo s jinými klinicky relevantními patologiemi CNS v důsledku jejich vyloučení ze studie kvůli potenciálnímu riziku ICANS.

Vzhledem k možnému vzniku ICANS je třeba pacienty poučit, aby během step-up fáze a 48 hodin po dokončení step-up fáze, a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.7).

Léčba neurologických toxicit

Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, je třeba zvážit neurologické vyšetření. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků. Léčba přípravkem TALVEY se má přerušit, dokud nežádoucí účinek neodezní (viz tabulka 4). Při závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicitách má být poskytnuta intenzivní péče a podpurná terapie.

Orální toxicita

Po léčbě přípravkem TALVEY se velmi často objevují orální toxicity, včetně dysgeuzie, sucha v ústech, dysfagie a stomatitidy (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat ohledně známek a příznaků orální toxicity. Pacienty je nutno poučit, aby při známkách a příznacích orální toxicity vyhledali lékařskou pomoc, a má jim být poskytnuta podpurná péče. Podpurná péče může zahrnovat látky stimulující tvorbu slin, výplach úst steroidy nebo poradu s odborníkem na výživu. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit nebo je třeba zvážit méně časté dávkování (viz bod 4.2).

V průběhu času může dojít ke zdatnému poklesu tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Změny tělesné hmotnosti se mají v průběhu léčby pravidelně sledovat. Klinicky významný úbytek tělesné hmotnosti je třeba dále vyšetřit. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit nebo je třeba zvážit méně časté dávkování (viz bod 4.2).

Závažné infekce

U pacientů léčených přípravkem TALVEY byly hlášeny závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). Před léčbou a během léčby přípravkem TALVEY mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce, a tu je třeba příslušně léčit. Podle místních pokynů se mají podávat profylaktické antimikrobiální látky. Přípravek TALVEY se nemá podávat pacientům s aktivní závažnou infekcí. Podávání přípravku TALVEY se má přerušit podle instrukcí (viz bod 4.2). Pacienti mají být poučeni, aby v případě výskytu příznaků naznačujících infekci vyhledali lékařskou pomoc.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem TALVEY byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TALVEY se mají sledovat hladiny imunoglobulinů. Pacientům byly k léčbě hypogamaglobulinemie intravenózně nebo subkutánně podávány imunoglobuliny. Pacienti mají být léčeni podle pokynů platných na daném pracovišti, včetně opatření proti vzniku infekce, antibiotické nebo antivirové profylaxe a podávání náhrad imunoglobulinů.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem TALVEY byla pozorována neutropenie stupně 3 nebo 4, febrilní neutropenie a trombocytopenie, které se objevily během léčby. Většina cytopenií se objevila během prvních 8 až 10 týdnů. Při zahájení léčby a pravidelně během léčby je nutné monitorovat kompletní krevní obraz. Podpůrná péče má být poskytována podle pokynů platných ve zdravotnickém zařízení. Pacienti s neutropenií mají být sledováni s ohledem na známky infekce. Podle potřeby se má podávání přípravku TALVEY přerušit (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Přípravek TALVEY může vyvolat kožní reakce, včetně vyrážky, makulo-papulární vyrážky, erytému, erytematózní vyrážky a poruch nehtů (viz bod 4.8). Kožní reakce zahrnující progresi vyrážky je třeba sledovat pro včasnou intervenci a léčbu kortikosteroidy. Při vyrážkách stupně 3 nebo vyššího nebo při zhoršujících se vyrážkách stupně 1 nebo 2 se také mají podávat perorální steroidy. Při kožních reakcích bez vyrážky lze zvážit úpravu dávkování (viz tabulka 6).

Při kožních reakcích a poruchách nehtů se má podle jejich závažnosti podávání přípravku TALVEY přerušit a je třeba dodržovat pokyny platné ve zdravotnickém zařízení (viz bod 4.2).

Vakcíny

Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TALVEY snižena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TALVEY nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby.

Informace o neočekávané expozici během těhotenství viz bod 4.6.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Před zahájením léčby přípravkem TALVEY je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TALVEY používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny.

Talkvetamab vyvolává uvolnění cytokinů (viz bod 5.1), které mohou potlačit aktivitu enzymů cytochromu P450 (CYP), což potenciálně vede ke zvýšené expozici substrátům CYP. Nejvyšší riziko lékových interakcí se předpokládá od začátku step-up fáze podávání talkvetamabu do 9 dnů po první léčebné dávce a během a po CRS (viz bod 4.4). Sledujte toxicitu nebo koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty CYP (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), u kterých minimální změny koncentrací mohou vést k závažným nežádoucím účinkům. Dávka souběžně podávaných léčiv, která jsou substráty CYP (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), se má podle potřeby upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

U žen ve fertilním věku se má před zahájením léčby přípravkem TALVEY vyloučit těhotenství.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TALVEY používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O používání přípravku TALVEY u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani nejsou k dispozici žádné údaje získané na zvířatech, které by umožnily vyhodnotit riziko podávání přípravku TALVEY v těhotenství. Je známo, že lidský IgG po prvním trimestru těhotenství prostupuje placentou. Proto má talkvetamab potenciál se přenášet z matky na vyvíjející se plod. Účinky přípravku TALVEY na vyvíjející se plod nejsou známy. Přípravek TALVEY se nedoporučuje těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Pokud se přípravek TALVEY používá během těhotenství, lze u novorozenců očekávat sníženou imunitní odpověď na vakcíny. Proto má být vakcinace novorozenců živými vakcínami, jako je vakcína BCG, odložena do věku 4 týdnů.

Kojení

Není známo, zda se talkvetamab vylučuje do lidského mléka. Jelikož u přípravku TALVEY je potenciál k závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí neznámý, pacientky nemají kojit během léčby přípravkem TALVEY a nejméně 3 měsíce po poslední dávce.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku talkvetamabu na fertilitu. Účinky talkvetamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TALVEY má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti vzniku ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TALVEY ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.4). Pacienti mají být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje během step-up fáze a 48 hodin po ukončení step-up fáze (viz bod 4.2), a rovněž při novém nástupu jakýchkoli neurologických příznaků, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly CRS (77 %), dysgeuzie (72 %), hypogamaglobulinemie (67 %), poruchy nehtů (56 %), muskuloskeletální bolest (48 %), anemie (47 %), poruchy kůže (43 %), únava (43 %), pokles tělesné hmotnosti (40 %), vyrážka (39 %), sucho v ústech (36 %), neutropenie (35 %), pyrexie (33 %), xeróza (32 %), trombocytopenie (30 %), infekce horních cest dýchacích (29 %),

lymfopenie (27 %), dysfagie (24 %), průjem (25 %), pruritus (23 %), kašel (23 %), bolest (22 %), snížení chuti k jídlu (22 %) a bolest hlavy (20 %).

Závažné nežádoucí účinky hlášené u pacientů zahrnovaly CRS (13 %), pyrexii (5 %), ICANS (3,8 %), sepsi (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), bakteriální infekci (2,4 %), pneumonii (2,4 %), virovou infekci (2,4 %), neutropenii (2,1 %) a bolest (2,1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly ICANS (1,1 %) a pokles tělesné hmotnosti (0,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku TALVEY byla hodnocena u 339 dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, včetně pacientů léčených přípravkem TALVEY v doporučeném dávkovacím režimu s předchozí terapií založenou na modifikovaných T-lymfocytech nebo bez ní ve studii MonumenTAL-1. Medián trvání léčby byl 7,4 měsíců (rozmezí: 0,0 až 32,9 měsíců).

Tabulka 7 shrnuje nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem TALVEY. Údaje o bezpečnosti přípravku TALVEY byly hodnoceny také u všech léčených pacientů (n=501), u kterých nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem TALVEY ve studii MonumenTAL-1 (n=339)

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti	Jakéhokoli stupně (%)	Stupně 3 nebo 4 (%)
Infekce a infestace			
Bakteriální infekce*	Velmi časté	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Mykotická infekce*	Velmi časté	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19*#	Velmi časté	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infekce horních cest dýchacích*	Velmi časté	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepse*#	Časté	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumonie*	Časté	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virová infekce*	Časté	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Neutropenie*	Velmi časté	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemie*	Velmi časté	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopenie	Velmi časté	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopenie	Velmi časté	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopenie	Velmi časté	62 (18 %)	38 (11 %)
Hemoragie ¹	Časté	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febrilní neutropenie	Časté	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Poruchy imunitního systému			
Syndrom z uvolnění cytokinů	Velmi časté	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogamaglobulinemie ²	Velmi časté	227 (67 %)	0

Poruchy metabolismu a výživy			
Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokalemie	Velmi časté	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatemie*	Velmi časté	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnesemie	Velmi časté	35 (11 %)	0
Poruchy nervového systému			
Syndrom neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami*	Velmi časté	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopatie ³	Velmi časté	36 (11 %)	0
Bolest hlavy*	Velmi časté	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorická dysfunkce ⁴	Velmi časté	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Závrat*	Velmi časté	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Senzorická neuropatie ⁵	Velmi časté	34 (10 %)	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel*	Velmi časté	78 (23 %)	0
Dušnost ^{6#}	Velmi časté	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Bolest úst*	Velmi časté	42 (12 %)	0
Gastrointestinální poruchy			
Dysgeuzie ^{†7}	Velmi časté	245 (72 %)	0
Sucho v ústech [‡]	Velmi časté	122 (36 %)	0
Dysfagie	Velmi časté	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Průjem	Velmi časté	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitida ⁸	Velmi časté	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Nauzea	Velmi časté	64 (19 %)	0
Zácpa	Velmi časté	61 (18 %)	0
Bolest břicha*	Velmi časté	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Zvracení	Velmi časté	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Vyrážka*	Velmi časté	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Poruchy kůže*	Velmi časté	145 (43 %)	0
Xeróza ⁹	Velmi časté	109 (32 %)	0
Svědění	Velmi časté	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Porucha nehtů*	Velmi časté	191 (56 %)	0
Alopecie	Časté	30 (9 %)	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Muskuloskeletální bolest*	Velmi časté	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava*	Velmi časté	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Pokles tělesné hmotnosti	Velmi časté	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Pyrexie*	Velmi časté	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Bolest*	Velmi časté	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Otok ¹⁰	Velmi časté	59 (17 %)	0
Reakce v místě injekce ¹¹	Velmi časté	45 (13 %)	0
Zimnice	Velmi časté	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Vyšetření			
Snížení hladiny fibrinogenu	Velmi časté	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Prodloužení APTT	Velmi časté	49 (15 %)	0
Zvýšení aminotransferáz ¹²	Velmi časté	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Zvýšení INR	Velmi časté	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Zvýšení gamaglutamyltransferázy	Velmi časté	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Nežádoucí reakce jsou kódovány pomocí MedDRA Verze 24.0.

‡ Podle CTCAE v4.03 je maximální stupeň toxicity u dysgeuzie 2 a maximální stupeň toxicity u sucha v ústech 3.

* Skupinový pojem

#	Zahrnuje fatální následek (fatální následky)
1	Hemoragie zahrnuje: spojivkovou hemoragii, epistaxii, hematom, hematurii, hemoragii do dolní části gastrointestinálního traktu, periorbitální hemoragii, petechie, rektální hemoragii, subdurální hematom, vaginální hemoragii.
2	Hypogamaglobulinemie zahrnuje: hypogamaglobulinemii a/nebo subjekty s laboratorními hladinami IgG pod 500 mg/dl po léčbě talkvetamabem.
3	Encefalopatie zahrnuje: agitovanost, amnézii, afázii, bradyfrenii, stav zmatenosti, delirium, dezorientovanost, encefalopatii, halucinace, letargii, zhoršení paměti, neklid, poruchu spánku a ospalost.
4	Motorická dysfunkce zahrnuje: dysgrafii, dysfonii, poruchy chůze, svalové spasmy, svalovou slabost a třes.
5	Senzorická neuropatie zahrnuje: dysestezii, hypoestezii, orální hypoestezii, neuralgii, periferní senzorkou neuropatii, ischias a vestibulární neuronitidu.
6	Dušnost zahrnuje: akutní respirační selhání, dušnost, námahovou dušnost, respirační selhání a tachypnoe.
7	Dysgeuzie zahrnuje: ageuzii, dysgeuzii, hypogeuzii a poruchu vnímání chuti.
8	Stomatitida zahrnuje: cheilitidu, glositidu, glosodynii, vředy v ústech, orální diskomfort, orální slizniční erytém, bolest úst, stomatitidu, otok jazyka, diskomfort na jazyku, erytém jazyka, edém jazyka a vřed na jazyku.
9	Xeróza zahrnuje: suché oko, suchou kůži a xerózu.
10	Edém zahrnuje: retenci tekutin, otok dásní, hypervolemii, otok kloubů, otok rtů, edém, periferní edém, periorbitální edém, periferní otok a otok.
11	Reakce v místě injekce zahrnuje: diskomfort v místě injekce, erytém v místě injekce, krvácení v místě injekce, zánět v místě injekce, podráždění v místě injekce, plak v místě injekce, svědění v místě injekce, vyrážku v místě injekce a reakci v místě injekce.
12	Zvýšení aminotransferáz zahrnuje: zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy a zvýšení aminotransferáz.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) se CRS objevil u 77 % pacientů. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 se objevily u 1,5 % pacientů. Třicet jedno procento (31 %) pacientů prodělalo více než jednu příhodu CRS. Většina příhod se vyskytla během step-up fáze po dávce 0,01 mg/kg (29 %), dávce 0,06 mg/kg (44 %), dávce 0,3 mg/kg (u pacientů s dávkováním jednou za dva týdny; 33 %) nebo počáteční léčebné dávce (0,4 mg/kg [30 %] nebo 0,8 mg/kg [12 %]). Méně než 4 % příhod CRS se vyskytlo po 5. týdnu; všechny příhody byly stupně 1. Medián doby do nástupu CRS byl 27 hodin od poslední dávky, 91 % příhod se vyskytlo do 48 hodin od poslední dávky a medián trvání byl 17 hodin. K léčbě 39 % příhod CRS se použil tocilizumab, k léčbě 5 % příhod CRS kortikosteroidy, a k léčbě 3,5 % příhod CRS tocilizumab v kombinaci s kortikosteroidy. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat (ale nejsou omezeny jen na tento výčet) pyrexii (76 %), hypotenzi (15 %), zimnici (12 %), hypoxii (7 %), bolest hlavy (4,7 %), tachykardii (5 %) a zvýšení aminotransferáz (aspartátaminotransferázy [1,5 %] a alaninaminotransferázy [0,9 %]).

Neurologické toxicity

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) byly příhody neurologické toxicity hlášeny u 29 % pacientů léčených přípravkem TALVEY. Příhody neurologické toxicity byly stupně 1 (17 %), stupně 2 (11 %), stupně 3 (2,3 %) nebo stupně 4 (0,3 %). Nejčastěji hlášenou příhodou neurologické toxicity byla bolest hlavy (9 %).

ICANS byly ve studii MonumenTAL-1 shromažďovány pouze ve fázi 2. Z celkem 265 pacientů ve fázi 2 se ICANS objevil u 9,8 % (n=26) pacientů. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 a 4 se objevily u 2,3 % pacientů. Nejčastějšími hlášenými klinickými projevy ICANS byly stav zmatenosti (3,8 %), dezorientovanost (1,9 %), ospalost (1,9 %) a snížená úroveň vědomí (1,9 %). Šedesát osm procent (68 %) probíhalo současně s CRS (během nebo do 7 dní po odeznění CRS). Tři procenta (3 %) pacientů prodělalo více než jednu příhodu ICANS. Ve studii MonumenTAL-1 navíc došlo k jedné fatální příhodě ICANS. Většina pacientů měla ICANS během step-up fáze po dávce 0,01 mg/kg, dávce 0,06 mg/kg nebo počáteční léčebné dávce (0,4 mg/kg a 0,8 mg/kg) (u všech po 3 %). Medián doby do nástupu ICANS byl 28 hodin po poslední dávce, 68 % příhod začalo do 48 hodin po poslední dávce, 32 % příhod se objevilo po 48 hodinách a medián trvání ICANS byl 9 hodin.

Orální toxicita

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) mělo 78 % pacientů příhody stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 se objevily u 2 % pacientů. Hlášené případy orální toxicity zahrnovaly dysgeuzii, sucho v ústech, dysfagii a stomatitidu.

Závažné infekce

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) se u 19 % pacientů objevily infekce stupně 3 nebo stupně 4; fatální infekce se objevily u 1,5 % pacientů – pneumonie související s COVID-19, mykotická seps, infekce a septický šok. Nejčastěji hlášenou (≥ 2 %) infekcí stupně 3 nebo 4 byla pneumonie. Febrilní neutropenie byla pozorována u 1 % pacientů a 1,2 % mělo závažnou febrilní neutropenii. Pokyny týkající se sledování a léčby viz bod 4.4.

Hypogamaglobulinemie

Po zahájení studie byly hodnoty IgG nižší než 500 mg/dl, které jsou konzistentní s hypogamaglobulinemií, pozorovány u 64 % pacientů léčených talkvetamabem v dávkovacím schématu 0,4 mg/kg týdně, u 66 % pacientů v dávkovacím schématu 0,8 mg/kg jednou za dva týdny, a u 71 % pacientů s předchozí terapií založenou na modifikovaných T-lymfocytech (viz bod 4.4).

Kožní reakce

Ve studii MonumenTAL-1 (n=339) byla většina případů vyrážky stupně 1 nebo 2, a příhody stupně 3 se objevily u 3,5 % pacientů. Medián doby do nástupu vyrážky byl 22 dní od první léčebné dávky. Většina kožních toxicit jiných než je vyrážka byla stupně 1 nebo 2, přičemž pruritus stupně 3 se objevil u 0,3 % pacientů. Poruchy nehtů se objevily u 56 % pacientů a byly stupně 1 nebo 2. Pokyny k léčbě viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Maximální tolerovaná dávka talkvetamabu nebyla stanovena. V klinických studiích se podávaly dávky až 1,2 mg/kg jednou každé 2 týdny a 1,6 mg/kg každý měsíc.

Léčba

Při předávkování je třeba pacienta sledovat na známky a příznaky nežádoucích účinků a ihned zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FX29

Mechanismus účinku

Talkvetamab je bispecifická protilátka, jedná se o imunoglobulin g4-prolin, alanin, alanin (IgG4-PAA) zacílený na GPRC5D a CD3 receptor na T-lymfocytech.

Talkvetamab podporuje zvýšenou cytotoxicitu zprostředkovanou T-lymfocyty nábořem T-lymfocytů exprimujících CD3 na buňky exprimující GPRC5D. To vede k aktivaci T-lymfocytů a indukuje následnou lýzu buněk exprimujících GPRC5D zprostředkovanou secernovaným perforinem a různými granzymy uchovávanými v sekrečních vezikulech cytotoxických T-lymfocytů. Na základě exprese GPRC5D na plazmatických buňkách s minimální nebo žádnou expresí detekovanou na B-lymfocytech a prekurzorech B-lymfocytů cílí talkvetamab zejména na buňky mnohočetného myelomu.

Farmakodynamické účinky

Během prvního měsíce léčby talkvetamabem byla pozorována aktivace a redistribuce T-lymfocytů a indukce sérových cytokinů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku TALVEY v monoterapii byla hodnocena u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem v jednoramenné otevřené multicentrické studii MonumenTAL-1. Ve studii byli zařazeni pacienti, kteří předtím dostávali nejméně tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulační látky a monoklonální protilátky proti CD38. Studie vyloučila pacienty, kteří během 3 měsíců podstoupili terapii založenou na modifikovaných T-lymfocytech, měli CRS stupně 3 nebo vyššího v souvislosti s jakoukoli terapií založenou na modifikovaných T-lymfocytech, během posledních 6 měsíců podstoupili alogenní transplantaci kmenových buněk, během 3 měsíců podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk, během posledních 6 měsíců měli cévní mozkovou příhodu nebo epileptický záchvat, měli postižení CNS nebo klinické známky postižení meningů mnohočetným myelomem, plasmocelulární leukémií, syndrom POEMS, primární amyloidózu z lehkých řetězců, aktivní autoimunitní chorobu nebo autoimunitní chorobu doloženou v anamnéze kromě vitiliga, odeznnělé atopické dermatitidy z dětství, a předchozí Graveho chorobu, která byla euthyroidní na základě klinických příznaků a laboratorních testů.

Pacienti dostávali přípravek TALVEY v dávce 0,4 mg/kg subkutánně každý týden po dvou step-up dávkách (0,01 a 0,06 mg/kg) v prvním týdnu léčby, nebo přípravek TALVEY 0,8 mg/kg subkutánně jednou za dva týdny po třech step-up dávkách (0,01; 0,06 a 0,3 mg/kg) do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti byli během step-up fáze po každé dávce přípravku TALVEY hospitalizováni po dobu nejméně 48 hodin za účelem sledování.

Ze 143 pacientů léčených přípravkem TALVEY 0,4 mg/kg každý týden, kteří nebyli předtím vystaveni terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech, byl medián věku 67 let (rozmezí: 46 až 86 let), 55 % byli muži, 90 % byli běloši a 8 % byli černoši nebo Afroameričané. Pacienti dostali 5 (medián; rozmezí: 2 až 13) předchozích terapií, přičemž 78 % pacientů předtím dostalo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Devadesát čtyři procenta (94 %) pacientů byla refrakterní na poslední terapii, přičemž 74 % byla refrakterní na PI, imunomodulační látku a protilátku proti CD38. Ze 132 pacientů, u kterých

byly k dispozici výchozí cytogenetické údaje, byly u 31 % pacientů přítomny vysoce rizikové cytogenetické faktory (přítomnost t(4:14), t(14:16) a/nebo del(17p)). Dvacet tři procenta (23 %) pacientů měla extramedulární plasmocytomy.

Ze 145 pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,8 mg/kg jednou za dva týdny, kteří nebyli předtím vystaveni terapii založené na modifikovaných T-lymfocytech, byl medián věku 67 let (rozmezí: 38 to 84 let), 57 % byli muži, 86 % byli běloši a 6 % byli černoši nebo Afroameričané. Pacienti dostali 5 (medián; rozmezí: 2 až 17) předchozích terapií, přičemž 79 % pacientů předtím dostalo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Devadesát čtyři procenta (94 %) pacientů byla refrakterní na poslední terapii a 69 % bylo refrakterních na inhibitor proteazomu, imunomodulační látku a protilátku proti CD38. Ze 128 pacientů, u kterých byly k dispozici výchozí cytogenetické údaje, byly u 29 % pacientů přítomny vysoce rizikové cytogenetické faktory (přítomnost t(4:14), t(14:16) a/nebo del(17p)). Dvacet šest procent (26 %) pacientů mělo extramedulární plasmocytomy.

Výsledky účinnosti byly založeny na celkovém výskytu odpovědi stanoveném nezávislou posudkovou komisí (Independent Review Committee, IRC), hodnoceném pomocí kritérií IMWG. Medián trvání sledování u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,4 mg/kg každý týden byl 18,8 měsíce; odhadem 51,5 % respondérů si udrželo odpověď po dobu nejméně 9 měsíců.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,4 mg/kg jednou týdně

	0,4 mg/kg každý týden^a (n=143)
Celkový výskyt odpovědi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1 %)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Striktní úplná odpověď (sCR)	23,8 %
Úplná odpověď (CR)	9,8 %
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	25,9 %
Částečná odpověď (PR)	14,7 %
Trvání odpovědi (DOR)	
Počet respondérů	106
Medián DOR (95% CI) (měsíce)	9,5 (6,7; 13,3)
Doba do první odpovědi	
Počet respondérů	106
Medián (rozmezí) (měsíce)	1,2 (0,2; 10,9)
Výskyt negativy MRD^a	
Výskyt negativy MRD u všech léčených pacientů, n (%)	44 (30,8 %)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Výskyt negativy MRD ^b u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR	
Počet pacientů s CR nebo lepší odpovědí	n=48
Výskyt negativy MRD, n (%)	26 (54,2 %)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI = interval spolehlivosti; MRD = minimální reziduální nemoc;

^a Výskyt negativy MRD je definován jako podíl účastníků, kteří dosáhli stavu negativy MRD (při 10⁻⁵) v kterémkoli okamžiku po zahajovací dávce a před progresí onemocnění (PD) nebo následnou antimyelomovou terapií.

^b Uvažuje se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10⁻⁵) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně).

Medián trvání následného sledování u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,8 mg/kg jednou za dva týdny byl 12,7 měsíce; odhadem 76,3 % respondérů si udrželo odpověď po dobu nejméně 9 měsíců.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii MMY1001 (MonumenTAL-1) u pacientů léčených přípravkem TALVEY v dávce 0,8 mg/kg jednou za 2 týdny

	0,8 mg/kg jednou za 2 týdny^a (n=145)
Celkový výskyt odpovědi (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7 %)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Striktní úplná odpověď (sCR)	29,7 %
Úplná odpověď (CR)	9,0 %
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	22,1 %
Částečná odpověď (PR)	11,0 %
Trvání odpovědi (DOR)	
Počet respondérů	104
Medián DOR (95% CI) (měsíce)	NE (13,0; NE)
Doba do první odpovědi	
Počet respondérů	104
Medián (rozmezí) (měsíce)	1,3 (0,2; 9,2)
Výskyt negativity MRD^a	
Výskyt negativity MRD u všech léčených pacientů, n (%)	43 (29,7 %)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Výskyt negativity MRD ^b u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR	
Počet pacientů s CR nebo lepší odpovědí	n=56
Výskyt negativity MRD, n (%)	24 (42,9 %)
95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI = interval spolehlivosti; MRD = minimální reziduální nemoc; NE = nelze odhadnout

^a Výskyt negativity MRD je definován jako podíl účastníků, kteří dosáhli stavu negativity MRD (při 10^{-5}) v kterémkoli okamžiku po zahajovací dávce a před progresí onemocnění (PD) nebo následnou antimyelomovou terapií.

^b Uvažuje se pouze hodnocení MRD (testovací práh 10^{-5}) během 3 měsíců po dosažení CR/sCR do úmrtí/progrese/následné terapie (exkluzivně).

Výsledky ORR byly konzistentní u všech předem specifikovaných skupin, včetně počtu předchozích linií terapie, refrakterity na předchozí terapii a výchozího cytogenetického rizika.

Imunogenita

Ve studii MonumenTAL-1 bylo 328 pacientů léčených subkutánním talkvetamabem v monoterapii v dávce 0,4 mg/kg týdně nebo 0,8 mg/kg jednou za dva týdny, s předchozí léčbou založenou na modifikovaných T-lymfocytech nebo bez ní, hodnoceno na protilátky proti talkvetamabu. Protilátky proti talkvetamabu se po léčbě dávkou 0,4 mg/kg týdně nebo 0,8 mg/kg jednou za dva týdny vyvinuly u 106 z 328 pacientů (32,3 %).

Omezený počet subjektů pozitivních na protilátky proti talkvetamabu (ADA) a nedostatek informací o neutralizačních ADA brání vyvodit jednoznačný závěr o vlivu neutralizačních ADA na klinické parametry.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TALVEY u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dávka 0,4 mg/kg týdně

Talkvetamab vykazoval po subkutánním podání v dávkách od 0,005 do 0,8 mg/kg týdně (0,0125násobek až 2násobek doporučené dávky 0,4 mg/kg týdně) přibližně na dávce závislou farmakokinetiku. Průměrná míra akumulace mezi 1. a 7. dávkou talkvetamabu 0,4 mg/kg podávanou každý týden byla 3,9násobkem C_{max} a 4,5násobkem AUC_{tau} .

Farmakokinetické parametry talkvetamabu po 1. a 7. doporučené týdenní dávce 0,4 mg/kg jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry talkvetamabu po první a sedmé doporučené týdenní dávce (0,4 mg/kg) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem ve studii MonumenTAL-1

Farmakokinetické parametry	1. dávka 0,4 mg/kg	7. dávka 0,4 mg/kg
T_{max} (dny)	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 dosažení C_{max} ; C_{max} = Maximální pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu; C_{trough} = Pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu před další dávkou; AUC_{tau} = Plocha pod křivkou koncentrace v čase během týdenního intervalu podávání. Údaje se uvádějí jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, kromě T_{max} , jež se uvádí jako medián (minimum-maximum).

Dávka 0,8 mg/kg jednou za dva týdny

Talkvetamab vykazoval po subkutánním podání v dávkách od 0,8 do 1,2 mg/kg jednou za dva týdny (1,0násobek až 1,5násobek doporučené dávky 0,8 mg/kg jednou za dva týdny) přibližně na dávce závislou farmakokinetiku. Průměrná míra akumulace mezi 1. a 5. dávkou talkvetamabu 0,8 mg/kg podávanou jednou za dva týdny byla 2,3násobkem C_{max} a 2,2násobkem AUC_{tau} .

Farmakokinetické parametry talkvetamabu po 1. a 5. doporučené udržovací dávce 0,8 mg/kg jednou za dva týdny jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Farmakokinetické parametry talkvetamabu po první a páté doporučené dávce (0,8 mg/kg) jednou za dva týdny u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem ve studii MonumenTAL-1

Farmakokinetické parametry	1. dávka 0,8 mg/kg	5. dávka 0,8 mg/kg
T_{max} (dny)	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 dosažení C_{max} ; C_{max} = Maximální pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu; C_{trough} = Pozorovaná sérová koncentrace talkvetamabu před další dávkou; AUC_{tau} = Plocha pod křivkou koncentrace v čase během dvoutýdenního intervalu podávání. Údaje se uvádějí jako průměrná hodnota ± standardní odchylka, kromě T_{max} , jež se uvádí jako medián (minimum-maximum).

Absorpce

Na základě populačního farmakokinetického modelu byla typická hodnota biologické dostupnosti talkvetamabu 62 % při subkutánním podání ve vztahu k podání intravenóznímu.

V dávkovacím režimu 0,4 mg/kg týdně byl medián (rozmezí) T_{max} talkvetamabu po 1. léčebné dávce 3 (1 až 8) dny a po 7. léčebné dávce 2 (1 až 6) dny.

V dávkovacím režimu 0,8 mg/kg jednou za dva týdny byl medián T_{max} talkvetamabu po 1. léčebné dávce 3 dny (rozmezí 2 až 14 dní) a po 5. léčebné dávce 3 dny (rozmezí 1 až 8 dní).

Distribuce

Na základě populačního farmakokinetického modelu byla typická hodnota distribučního objemu 4,3 l (22% CV [koeficient variace]) u centrálního kompartmentu a 5,8 l (83% CV) u periferního kompartmentu.

Eliminace

Talkvetamab vykazoval jak lineární na čase nezávislou clearance, tak na čase závislou clearance. Na základě populačního farmakokinetického modelu a post hoc parametrů účastníků, jimž se podávaly subkutánní dávky (n=392), je medián celkové clearance 1,64 l/den při zahajovací léčbě a 0,80 l/den v rovnovážném stavu. Na čase závislá clearance představovala 48,8 % celkové clearance při zahajovací léčbě a poté exponenciálně klesala na < 5 % v asi 16. týdnu. Profil koncentrace v čase v 16. týdnu by dosahoval 90 % koncentrace v rovnovážném stavu jak u režimu 0,4 mg/kg týdně, tak u režimu 0,8 mg/kg jednou za dva týdny. Medián poločasu v terminální fázi byl 7,56 dne při zahajovací léčbě a 12,2 dne v rovnovážném stavu.

Zvláštní populace

Farmakokinetická analýza zahrnuje 86 % bělochů (n=424), 9 % černochů (n=43), 2,2 % Asijců (n=11) a 2,8 % jiných ras (n=14). Na základě populační farmakokinetické analýzy neměla rasa či etnicita, pohlaví a tělesná hmotnost (rozmezí: 40 až 143 kg) na farmakokinetiku talkvetamabu klinicky významné dopady.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku TALVEY u pediatrických pacientů ve věku 17 let a mladších nebyla zkoumána.

Starší osoby

Výsledky populačních farmakokinetických analýz ukazují, že věk (33 až 86 let) neměl vliv na farmakokinetiku talkvetamabu. U pacientů ve věku ≥ 85 let byly k dispozici jen omezené údaje (viz tabulka 12).

Tabulka 12: Podíl starších subjektů ve farmakokinetických studiích talkvetamabu

	Věk 65-74 (Počet starších subjektů/celkový počet)	Věk 75-84 (Počet starších subjektů/celkový počet)	Věk 85+ (Počet starších subjektů/celkový počet)
Farmakokinetické studie	181/492	73/492	1/492

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly žádné formální studie talkvetamabu provedeny. Výsledky populačních farmakokinetických analýz ukazují, že lehká ($60 \text{ ml/min} \leq$ absolutní rychlost glomerulární filtrace (GFR) $< 90 \text{ ml/min}$) ani středně těžká ($30 \text{ ml/min} \leq$ absolutní GFR $< 60 \text{ ml/min}$) porucha funkce ledvin farmakokinetiku talkvetamabu významně neovlivňovaly. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie talkvetamabu provedeny. Výsledky populačních farmakokinetických analýz podle klasifikace NCI ukazují, že lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $1,5$ násobek horního limitu normy (ULN) a jakákoli aspartátaminotransferáza (AST), nebo celkový bilirubin \leq ULN a $AST > ULN$) neměla významný vliv na farmakokinetiku talkvetamabu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje ($n=2$), zatímco u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V obecných studiích toxicity na makacích jávských byla nástrojová molekula dobře tolerována, nicméně výsledky těchto studií prováděných s normálními zdravými opicemi mohou být na pacienty s mnohočetným myelomem omezeně přenositelné.

Kancerogenita a mutagenita

K vyhodnocení kancerogenního nebo genotoxického potenciálu talkvetamabu nebyly provedeny žádné studie na zvířatech.

Reprodukční toxikologie a fertilita

K vyhodnocení vlivu talkvetamabu na reprodukci a vývoj plodu nebyly provedeny žádné studie na zvířatech. K vyhodnocení vlivu talkvetamabu na fertilitu nebyly provedeny žádné studie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu (E385)
Ledová kyselina octová (E260)
Polysorbát 20 (E432)
Trihydrát natrium-acetátu (E262)
Sacharosa (E473)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po přípravě byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, následovaná až 24 hodinami při teplotě 15 °C až 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Přípravek zlikvidujte, pokud je uchováván déle než 24 hodin v chladničce nebo déle než 24 hodin při okolní teplotě.

Připravenou injekční stříkačku uchovávejte tak, aby byla chráněná před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

TALVEY 2 mg/ml injekční roztok

1,5 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem se světle zeleným odtrhovacím krytem obsahující 3 mg talkvetamabu.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

TALVEY 40 mg/ml injekční roztok

1 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým odtrhovacím krytem obsahující 40 mg talkvetamabu.

Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky přípravku TALVEY se dodávají jako injekční roztok připravený k použití, který se před podáním nemusí ředit.

K dosažení léčebné dávky se nesmějí kombinovat injekční lahvičky přípravku TALVEY s různými koncentracemi.

Při přípravě a podání přípravku TALVEY je třeba použít aseptickou techniku.

Příprava přípravku TALVEY

- K přípravě přípravku TALVEY použijte následující referenční tabulky.
 - Tabulku 13 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,01 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml.

Tabulka 13: Dávka 0,01 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 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) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 14 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,06 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml.

Tabulka 14: Dávka 0,06 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 2 mg/ml

Dávka 0,06 mg/kg	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,5 ml)
	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) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 15 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,4 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml.

Tabulka 15: Dávka 0,4 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml

Dávka 0,4 mg/kg	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 1,0 ml)
	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) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Tabulku 16 použijte ke stanovení celkové dávky, injekčního objemu a potřebného počtu injekčních lahviček na základě aktuální tělesné hmotnosti pacienta pro dávku 0,8 mg/kg s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml.

Tabulka 16: Dávka 0,8 mg/kg: injekční objemy s použitím injekční lahvičky přípravku TALVEY 40 mg/ml

	Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka^a (mg)	Injekční objem (ml)	Počet injekčních lahviček (1 injekční lahvička = 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) se vypočítá na základě zaokrouhleného injekčního objemu (ml)

- Zkontrolujte, zda je přípravek TALVEY injekční roztok bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte přípravek, pokud má roztok změněnou barvu, je zakalený nebo pokud v něm jsou cizí částice.
- Injekční lahvičku přípravku TALVEY v příslušné síle vyjměte z chladničky (2 °C až 8 °C) a nechejte ji alespoň 15 minut dosáhnout okolní teploty (15 °C až 30 °C). Injekční lahvičku přípravku TALVEY neohřívejte žádným jiným způsobem.
- Po dosažení okolní teploty jemně otáčejte injekční lahvičkou po dobu přibližně 10 sekund, aby se obsah promísil. Neprotřepávejte.
- Pomocí přenosové jehly natáhněte z injekční lahvičky/injekčních lahviček do injekční stříkačky vhodné velikosti požadovaný objem přípravku TALVEY.
 - Jeden injekční objem nemá přesáhnout 2,0 ml. Dávky vyžadující větší objem než 2,0 ml rozdělte na stejné díly do několika injekčních stříkaček.
- Přípravek TALVEY je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami a polypropylenovým nebo polykarbonátovým materiálem injekčních stříkaček.
- Přenosovou jehlu nahraďte injekční jehlou o příslušné velikosti.
- Pokud je připravená injekční stříkačka uchovávána v chladničce, nechejte roztok před podáním dosáhnout okolní teploty.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.