

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TALVEY 2 mg/ml soluție injectabilă
TALVEY 40 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TALVEY 2 mg/ml soluție injectabilă
Un flacon de 1,5 ml conține 3 mg de talquetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml soluție injectabilă
Un flacon de 1 ml conține 40 mg de talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab este un anticorp bispecific umanizat al imunoglobulinei G4-prolină, alanină, alanină (IgG4-PAA) direcționat împotriva membrului D al grupului 5 din familia C a receptorului cuplat cu proteina G (GPRC5D) și a receptorilor CD3, produs în celule de ovar de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este incoloră spre galben deschis, cu un pH de 5,2 și osmolalitate de 287-290 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TALVEY este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin 3 terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TALVEY trebuie inițiat sub îndrumarea și supervizarea unui profesionist din domeniul sănătății care are experiență în tratamentul mielomului multiplu.

TALVEY trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății alături de personal medical instruit corespunzător și echipamente medicale adecvate pentru gestionarea reacțiilor severe, inclusiv sindromul de eliberare de citokine (CRS) și toxicitate neurologică, inclusiv sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCEI).

Doze

Premedicația trebuie administrată înaintea fiecărei doze de TALVEY din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei (vezi mai jos).

TALVEY trebuie administrat subcutanat într-o schemă de administrare săptămânală sau la fiecare 2 săptămâni conform Tabelului 1. Pacienții care primesc talquetamab conform schemei de administrare săptămânală de 0,4 mg/kg și au obținut un răspuns clinic adecvat, confirmat în cel puțin două evaluări consecutive ale bolii, pot fi luați în considerare pentru trecerea la schema de administrare la fiecare doua săptămâni de 0,8 mg/kg.

Tabelul 1: Dozele recomandate pentru TALVEY

Schema de administrare	Etapa	Ziua	Doza de TALVEY ^a
Schema de administrare săptămânală	Etapa de administrare cu creșterea progresivă a dozei	Ziua 1	0,01 mg/kg
		Ziua 3 ^b	0,06 mg/kg
		Ziua 5 ^b	0,4 mg/kg
	Etapa de tratament	Ulterior o dată pe săptămână ^c	0,4 mg/kg
Schema de administrare la fiecare 2 săptămâni	Etapa de administrare cu creșterea progresivă a dozei	Ziua 1	0,01 mg/kg
		Ziua 3 ^b	0,06 mg/kg
		Ziua 5 ^b	0,4 mg/kg
		Ziua 7 ^b	0,8 mg/kg
	Etapa de tratament	O dată la fiecare 2 săptămâni ^c	0,8 mg/kg

^a Dozele se bazează pe greutatea corporală și trebuie administrate subcutanat.

^b Doza poate fi administrată între 2 și 4 zile de la doza anterioară și până la 7 zile după doza anterioară pentru a permite rezolvarea reacțiilor adverse.

^c Între dozele săptămânale trebuie păstrate minimum 6 zile, iar între dozele cu administrare la fiecare 2 săptămâni trebuie păstrate minimum 12 zile.

Pacienții trebuie îndrumați să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală și monitorizați timp de 48 de ore după administrarea tuturor dozelor de TALVEY în etapa de administrare cu creșterea progresivă a dozei, pentru a depista semnele și simptomele de CRS și SNCESI (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați cu TALVEY până la o evoluție a bolii sau până se atinge un nivel inacceptabil al toxicității.

Premedicația

Următoarele medicamente trebuie administrate cu 1 până la 3 ore înaintea fiecărei doze de TALVEY din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei, pentru a reduce riscul de CRS (vezi pct. 4.4).

- Corticosteroizi (dexametazonă 16 mg sau echivalent, administrată oral sau intravenos)
- Antihistaminice (difenhidramină 50 mg sau echivalent, administrată oral sau intravenos)
- Antipiretice (paracetamol 650 până la 1000 mg sau echivalent, administrat oral sau intravenos)

Administrarea premedicației poate fi de asemenea necesară anterior administrării dozelor ulterioare pentru pacienții care repetă administrarea dozei din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TALVEY datorită întârzierilor în administrarea dozelor (vezi Tabelul 2) sau pentru pacienții care au prezentat CRS (vezi Tabelul 3).

Prevenirea infecției

Înainte de începerea tratamentului cu TALVEY, trebuie luată în calcul profilaxia pentru prevenirea infecțiilor, conform reglementărilor locale.

Întârzierea administrării dozelor

Dacă o doză de TALVEY este întârziată, tratamentul trebuie reînceput în funcție de recomandările enumerate în Tabelul 2 și trebuie reluată schema corespunzătoare de administrare săptămânală sau la fiecare două săptămâni (vezi Doze de mai sus). Medicamentele de administrat anterior tratamentului trebuie administrate anterior reinițierii tratamentului cu TALVEY, iar pacienții trebuie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.2).

Tabelul 2: Recomandări pentru reînceperea tratamentului cu TALVEY după întârzierea administrării dozelor

Schema de administrare	Ultima doză administrată	Timp de la ultima doză administrată	Recomandare pentru TALVEY*
Schema de administrare săptămânală	0,01 mg/kg	Mai mult de 7 zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 zile până la 28 de zile	Repetati la 0,06 mg/kg
		Mai mult de 28 de zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 zile până la 35 de zile	Repetati la 0,4 mg/kg
		36 de zile până la 56 de zile	Reîncepeți la 0,06 mg/kg
		Mai mult de 56 de zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg
Schema de administrare la fiecare 2 săptămâni	0,01 mg/kg	Mai mult de 7 zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 zile până la 28 de zile	Repetati la 0,06 mg/kg
		Mai mult de 28 de zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 zile până la 35 de zile	Repetati la 0,4 mg/kg
		36 de zile până la 56 de zile	Reîncepeți la 0,06 mg/kg
		Mai mult de 56 de zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 zile până la 35 de zile	Repetati la 0,8 mg/kg
		36 de zile până la 56 de zile	Reîncepeți la 0,4 mg/kg
		Mai mult de 56 de zile	Reîncepeți la 0,01 mg/kg

* Se utilizează premedicația înaintea reînceperii tratamentului cu TALVEY. După reînceperea tratamentului cu TALVEY, reluați schema de administrare săptămânală sau la fiecare 2 săptămâni, după caz (vezi pct. 4.2).

Modificări ale dozelor din cauza reacțiilor adverse

Pentru a gestiona nivelurile de toxicitate legate de tratamentul cu TALVEY, poate fi necesară întârzierea administrării dozelor (vezi pct. 4.4). Pentru recomandări privind reînceperea tratamentului cu TALVEY după o întârziere a administrării dozelor, vezi Tabelul 2.

Pentru recomandări privind acțiunile de gestionare a CRS și a SNCESI, vezi Tabelele 3 și 4. Pentru recomandări privind modificarea dozelor din cauza reacțiilor adverse, vezi Tabelul 6.

Sindrom de eliberare de citokine (CRS)

CRS trebuie identificat pe baza simptomelor clinice (vezi pct. 4.4). Alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale trebuie evaluate și tratate. În cazul unei suspiciuni de CRS, tratamentul cu TALVEY trebuie amânat până la remiterea CRS, iar abordarea terapeutică trebuie să fie conformă cu recomandările din Tabelul 3. Trebuie administrată terapie de susținere pentru CRS, care poate include terapie intensivă pentru CRS sever sau care poate pune viața în pericol. Trebuie luată în considerare efectuarea de teste de laborator pentru a monitoriza coagularea intravasculară diseminată (CID), parametrii hematologici, precum și funcția pulmonară, cardiacă, renală și hepatică.

Tabelul 3 Recomandări pentru abordarea terapeutică a CRS

Grad CRS ^a	Acțiuni legate de TALVEY	Tocilizumab ^a	Corticosteroizi ^c
Gradul 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Amânați administrarea TALVEY până la remiterea CRS. Administrați medicamentele preliminare înainte de următoarea doză de TALVEY.	Poate fi luat în considerare.	Nu este cazul

Gradul 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ însoțită fie de: - Hipotensiune arterială care răspunde la administrarea de fluide și nu necesită administrarea de vasopresoare - Necesar de oxigen cu flux scăzut prin canulă nazală^c sau balon de ventilare.	Amânați administrarea TALVEY până la remiterea CRS. Administrați medicamentele preliminare înainte de următoarea doză de TALVEY. Monitorizați pacientul timp de 48 de ore după următoarea doză de TALVEY. Instruiți pacienții să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală în timpul monitorizării.	Se administrează tocilizumab^c 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși doza de 800 mg). Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar. Se limitează administrarea la maximum 3 doze în decurs de 24 de ore; numărul maxim total de doze este 4.	Dacă nu există nicio îmbunătățire în termen de 24 de ore de la inițierea tratamentului cu tocilizumab, se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg de două ori pe zi sau dexametazonă 10 mg administrată intravenos la interval de 6 ore. Se continuă administrarea de corticosteroizi până când evenimentul ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi se va reduce doza treptat, în decurs de 3 zile.
Gradul^o3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ însoțită fie de: - Hipotensiune arterială care necesită utilizarea unui vasopresor, cu sau fără vasopresină - Necesar de oxigen cu flux crescut prin canulă nazală^c, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi	<u>Durată < 48 de ore</u> Conform recomandărilor de la gradul 2. <u>Recurent sau Durată ≥ 48 de ore</u> Tratamentul cu TALVEY se oprește definitiv.	Se administrează tocilizumab 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși doza de 800 mg). Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar. Se limitează administrarea la maxim 3 doze în decurs de 24 de ore; numărul maxim total de doze este 4.	Dacă nu se ameliorează, se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg de două ori pe zi sau dexametazonă (de exemplu, 10 mg intravenos la fiecare 6 ore). Se continuă administrarea de corticosteroizi până când evenimentul ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce doza treptat în decurs de 3 zile.

Gradul⁴ Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ însoțită fie de: - Hipotensiune arterială care necesită utilizarea mai multor vasopresoare (fără vasopresină), sau - Necesar de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, presiune pozitivă continuă în căile respiratorii, [CPAP], presiune pozitivă în căile respiratorii pe două niveluri [BiPAP], intubarea și ventilarea mecanică)	Tratamentul cu TALVEY se oprește definitiv.	Se administrează tocilizumab 8 mg/kg intravenos la interval de 1 oră (a nu se depăși doza de 800 mg). Dacă pacientul nu răspunde la administrarea intravenoasă de lichide sau la creșterea suplimentară a aportului de oxigen, se repetă administrarea de tocilizumab la interval de 8 ore, după cum este necesar. Se limitează administrarea la maxim 3 în decurs de 24 de ore; numărul maxim total de doze este 4.	La fel ca mai sus sau se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg/kg, în fiecare zi timp de 3 zile, la aprecierea medicului. Dacă nu se ameliorează sau dacă starea se agravează, se ia în considerare administrarea de imunosupresoare ^c .
---	---	--	--

^a În funcție de clasificarea CRS a ASTCT (Lee et al 2019).

^b Pentru mai multe detalii, consultați informațiile de prescriere pentru tocilizumab.

^c Tratați CRS fără reacție conform ghidurilor instituționale.

^d Atribuită CRS. Este posibil ca febra să nu apară concomitent cu hipotensiunea arterială sau hipoxia, deoarece poate fi mascată de intervenții precum terapia cu antipiretice sau anticikokine (de exemplu, tocilizumab sau corticosteroizi).

^e Canula nazală cu flux redus are un debit ≤ 6 l/minut, iar canula nazală cu flux ridicat are un debit > 6 l/minut.

Toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI

La apariția primului semn de toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI, administrarea de TALVEY trebuie amânată și trebuie luată în considerare evaluarea neurologică. Trebuie eliminate alte cauze ale simptomelor neurologice. Trebuie administrată terapie de susținere, care poate include terapie intensivă pentru SNCESI sever sau care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4). Recomandările pentru abordarea terapeutică a SNCESI sunt prezentate pe scurt în Tabelul 4.

Tabelul 4 Recomandări pentru abordarea terapeutică a SNCESI

Grad SNCESI ^{a,b}	Cu CRS concomitent	Fără CRS concomitent
Gradul¹ Scor ECT ^c 7-9 sau nivel scăzut de conștiență ^d : trezire spontană.	Abordarea terapeutică a CRS conform Tabelului 3. Se monitorizează simptomele neurologice și se va lua în considerare realizarea unui consult neurologic și a unei evaluări neurologice, la aprecierea medicului.	Se monitorizează simptomele neurologice și se va lua în considerare realizarea unui consult neurologic și a unei evaluări neurologice, la aprecierea medicului.
	Se amână administrarea TALVEY până la remiterea SNCESI. Se va lua în considerare administrarea de medicamente non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.	

Gradul² Scor ECI^e 3-6 sau nivel scăzut de conștiență^d: trezire la auzul vocii.	Se administrează tocilizumab conform Tabelul 3 pentru abordarea terapeutică a CRS. Dacă nu se ameliorează după inițierea tratamentului cu tocilizumab, se administrează dexametazonă^e 10 mg intravenos la fiecare 6 ore, dacă nu sunt administrați deja alți corticosteroizi. Se continuă administrarea dexametazonei până la remiterea până la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce progresiv doza administrată.	Se administrează dexametazonă^e 10 mg intravenos la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea dexametazonei până la remiterea până la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce progresiv doza administrată.
Gradul 3 Scor ECI^e 0-2 [Dacă scorul ECI este 0, dar pacientul poate fi stimulat (de exemplu, este treaz dar cu afazie globală) și se poate efectua evaluarea] sau nivel scăzut de conștiență^d: trezire doar la stimuli tactil, sau convulsii^d, fie: • orice convulsie cu manifestare clinică, focală sau generalizată, care se ameliorează rapid, sau • atacuri non-convulsive pe electroencefalogramă (EEG) care se ameliorează prin intervenție, sau presiune intracraniană crescută: edem focal/local vizibil la neuroimagistică^d.	Se administrează tocilizumab conform Tabelul 3 pentru gestionarea CRS. Se administrează dexametazonă^e 10 mg intravenos odată cu prima doză de tocilizumab și se repetă doza la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce progresiv doza administrată. Se va lua în considerare administrarea de medicamente non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Se vor lua în considerare consultul neurologic și consultarea altor specialiști pentru evaluări suplimentare, după caz. <u>Prima ocurență:</u> Se amână administrarea TALVEY până la remiterea SNCESI. Monitorizați pacientul timp de 48 de ore după următoarea doză de TALVEY. Instruiți pacienții să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală în timpul monitorizării. <u>Recurent:</u> Tratamentul cu TALVEY se oprește definitiv.	Se administrează dexametazonă^e 10 mg intravenos la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce progresiv doza administrată.

Gradul 4 Scor^c ECI 0 (Pacientul nu poate fi stimulat și nu este apt să efectueze evaluarea ECI) sau nivel scăzut de conștiență^d fie: • pacientul nu poate fi stimulat sau necesită o stimulare tactică repetitivă sau • stupoare sau comă, sau convulsii^d, fie: • convulsii prelungite (> 5 minute) care pot pune viața în pericol, sau • convulsii repetitive cu manifestare clinică sau electrică fără revenire la starea inițială între convulsii, sau rezultate motorii^d: • deficit motoriu focal cum ar fi hemipareza sau parapareza, fie presiune intracraniană crescută/edem cerebral^d, cu semne/simptome precum: • edem cerebral difuz la investigația neuroimagică sau • postură de decerebrare sau decorticalizare sau • paralizie a nervului cranian VI sau • edem papilar sau • triada Cushing.	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 3 pentru abordarea terapeutică a CRS. Se administrează dexametazonă^e 10 mg intravenos și se repetă doza la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce progresiv doza administrată. Alternativ, se va lua în considerare administrarea intravenoasă de metilprednisolon 1000 mg pe zi împreună cu prima doză de tocilizumab și se continuă cu metilprednisolon 1000 mg intravenos pe zi timp de 2 zile sau mai mult. Tratamentul cu TALVEY se oprește definitiv. Se va lua în considerare administrarea de medicamente non-sedative, anti-convulsive (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor. Se vor lua în considerare consultul neurologic și consultarea altor specialiști pentru evaluări suplimentare, după caz. În cazul hipertensiunii craniene/edemului cerebral, consultați ghidurile instituționale pentru abordarea terapeutică.	Se administrează dexametazonă^e 10 mg intravenos și se va repeta administrarea dozei la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea dexametazonei până când se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi se reduce progresiv doza administrată. Alternativ, se ia în considerare administrarea intravenoasă de metilprednisolon 1000 mg pe zi timp de 3 zile; dacă se ameliorează, se procedează ca mai sus.
--	---	--

^b Abordarea terapeutică este determinată de cel mai sever eveniment care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

^b Clasificarea SNCESI din 2019 a ASTCT.

^c Dacă pacientul poate fi stimulat și este apt să efectueze evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ECI), se evaluează: **Orientarea** (orientarea față de an, lună, oraș, spital = 4 puncte); **Numire** (numește 3 obiecte, de exemplu, arată spre ceas, stilou, buton = 3 puncte); **Urmarea comenzilor** (de exemplu, „Arată-mi 2 degete” sau „Închide ochii și scoate limba” = 1 punct); **Scriere** (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct) și **Atenție** (numără în ordine descrescătoare din zece în zece de la 100 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi stimulat și nu este apt să efectueze evaluarea ECI (SNCESI de grad 4) = 0 puncte.

^d Nu poate fi atribuit(ă) niciunei alte cauze.

^e Toate referirile la administrarea dexametazonei înseamnă dexametazonă sau echivalent.

Tabelul 5: Recomandări pentru abordarea terapeutică a toxicității neurologice (excluzând SNCESI)

Reacție adversă	Severitate ^a	Acțiuni
Toxicitate neurologică ^a (excluzând SNCESI)	Grad 1	Întrerupeți administrarea TALVEY până când simptomele toxicității neurologice se rezolvă sau se stabilizează.^b
	Grad 2 Grad 3 (prima apariție)	- Întrerupeți administrarea TALVEY până când simptomele toxicității neurologice se ameliorează până la gradul 1 sau mai puțin.^b - Asigurați terapie de susținere.
	Grade 3 (Recurent) Grade 4	- Opriți definitiv tratamentul cu TALVEY. - Asigurați terapie de susținere, care poate include îngrijire intensivă.

^a Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), versiunea 4.03.

^b Vezi Tabelul 2 pentru recomandări privind reluarea administrării TALVEY după întreruperi în administrare.

Alte reacții adverse

Recomandările privind modificarea dozelor din cauza altor reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Recomandări privind modificarea dozelor din cauza altor reacții adverse

Reacție adversă	Severitate	Modificarea dozei
Infecții grave (vezi pct. 4.4)	Toate gradele	- Nu administrați TALVEY în timpul etapei de tratament cu schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei pacienților cu infecții active. - Se amână administrarea de TALVEY în timpul etapei de tratament cu schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei până la remiterea infecției.
	Grad 3-4	Se amână administrarea de TALVEY în timpul etapei de tratament până la ameliorarea infecției până la gradul 2 sau un grad mai bun.
Citopenii (vezi pct. 4.4)	Numărul absolut de neutrofile este mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	Se amână administrarea de TALVEY până când numărul absolut de neutrofile este de $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare.
	Neutropenie febrilă	Se amână administrarea de TALVEY până când numărul absolut de neutrofile este de $1,0 \times 10^9/l$ sau mai mare și se remite febra.
	Hemoglobină mai mică de 8 g/dl	Se amână administrarea de TALVEY până când nivelul de hemoglobină este de 8 g/dl sau mai mare.
	Număr de trombocite mai mic de 25000/ μl Număr de trombocite între 25000/ μl și 50000/ μl însoțit de sângerare	Se amână administrarea de TALVEY până când numărul de trombocite este de 25000/μl sau mai mare și nu există dovezi de sângerare.
Toxicitate orală, inclusiv scădere în greutate (vezi pct. 4.4)	Toxicitatea nu răspunde la terapia de susținere	Se întrerupe administrarea de TALVEY până la stabilizare sau ameliorare și se ia în considerare reînceperea schemei de administrare modificată după cum urmează: - Dacă doza curentă este de 0,4 mg/kg săptămânal, modificați la 0,4 mg/kg la fiecare două săptămâni - Dacă doza curentă este de 0,8 mg/kg la fiecare două săptămâni, modificați la 0,8 mg/kg la fiecare patru săptămâni

Reacții cutanate, inclusiv tulburări ale unghiilor (vezi pct. 4.4)	Grad 3-4	Se amână administrarea de TALVEY până la ameliorarea reacției adverse până la gradul 1 sau până la nivelul inițial.
Alte reacții adverse non-hematologice ^a (vezi pct. 4.8)	Grad 3-4	Se amână administrarea de TALVEY până la ameliorarea reacției adverse până la gradul 1 sau până la nivelul inițial.

^a Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), versiunea 4.03.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea relevantă a TALVEY la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu.

Pacienți vârstnici (65 de ani sau mai mult)

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Sunt disponibile date limitate de la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă.

Mod de administrare

TALVEY este folosit pentru administrare prin injecție subcutanată.

Volumul necesar de TALVEY trebuie injectat în țesutul subcutanat al abdomenului (loc de injectare preferat). Alternativ, TALVEY poate fi injectat în țesutul subcutanat din alte locuri (de exemplu, coapsă). Dacă sunt necesare mai multe injecții, injecțiile cu TALVEY trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2 cm.

TALVEY nu trebuie injectat în zone unde există tatuaje sau cicatrici sau în zone unde pielea este înroșită, învinețită, sensibilă, întărită sau nu este intactă.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindrom de eliberare de citokine (CRS)

La pacienții tratați cu TALVEY poate apărea sindromul de eliberare de citokine, inclusiv reacții care pun viața în pericol sau cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Semnele clinice și simptomele de CRS pot include, fără a se limita la, pirexie, hipotensiune arterială, frisoane, hipoxie, cefalee, tahicardie și valori serice crescute ale transaminazelor. Complicațiile cu potențial letal ale CRS pot include

disfuncție cardiacă, sindromul tulburării respiratorii la adulți, toxicitate neurologică, insuficiență renală și/sau hepatică și coagulare intravasculară diseminată (CID).

Tratamentul cu TALVEY trebuie inițiat în conformitate cu schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei, iar premedicația (corticosteroizi, antihistaminice și antipiretice) trebuie administrată înaintea fiecărei doze de TALVEY din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei pentru a reduce riscul de CRS. Pacienții trebuie monitorizați în consecință după administrare. În cazul pacienților care prezintă CRS după doza anterioară, premedicația trebuie administrată înaintea următoarei doze de TALVEY (vezi pct. 4.2).

Pacienții care prezintă CRS de gradul 3 sau mai mare și care au fost tratați anterior cu orice terapie de redirectionare a celulelor T au fost excluși din studiile clinice. Nu se poate exclude posibilitatea ca siguranța administrării de TALVEY să fie afectată de CRS sever anterior cu terapie cu celule T care exprimă un receptor de antigen himeric sau cu alți mobilizatori ai celulelor T. Potențialele beneficii ale tratamentului trebuie evaluate în raport cu riscul de evenimente neurologice și trebuie exercitat un grad înalt de precauție atunci când se administrează TALVEY la acești pacienți.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul în care apar semne sau simptome de CRS. La primul semn de apariție a CRS, pacienții trebuie evaluați imediat în vederea spitalizării și trebuie inițiată terapia de susținere, tratamentul cu tocilizumab și/sau cu corticosteroizi, în funcție de severitate. Pe durata manifestării CRS trebuie evitată utilizarea factorilor de creștere mieloidă, în special a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF). Tratamentul cu TALVEY trebuie amânat până la vindecarea CRS (vezi pct.4.2).

Toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI

Toxicități neurologice grave sau care pot pune viața în pericol, inclusiv SNCESI, au apărut după tratamentul cu TALVEY (vezi pct. 4.8).

SNCESI, inclusiv reacții cu evoluție letală, au apărut după tratamentul cu TALVEY. Debutul SNCESI poate fi concomitent cu CRS, poate apărea după vindecarea CRS sau în absența CRS. Semnele clinice și simptomele de CRS pot include, fără a se limita la, stare de confuzie, nivel scăzut de conștiență, dezorientare, somnolență, letargie și bradifrenie.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de toxicități neurologice și tratați în mod corespunzător. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul în care apar semne sau simptome de toxicități neurologice, inclusiv SNCESI. La primul semn de apariție a toxicităților neurologice, pacientul trebuie evaluat imediat și trebuie inițiată terapia de susținere, în funcție de severitate. Pacienții care prezintă SNCESI de gradul 2 sau mai mare trebuie instruiți să rămână în apropierea unei unități de asistență medicală și monitorizați timp de 48 de ore după administrarea următoarei doze de TALVEY, pentru a depista semnele și simptomele.

Pentru SNCESI și alte toxicități neurologice, tratamentul cu TALVEY trebuie amânat sau întrerupt pe baza severității și a recomandărilor privind abordarea terapeutică, așa cum este indicat în Tabelul 4 (vezi pct. 4.2).

Nu există date cu privire la utilizarea talquetamab în cazul pacienților cu afectare a sistemului nervos central în tratamentul mielomului multiplu sau alte patologii relevante clinic ale sistemului nervos central, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiu din cauza riscului potențial de SNCESI.

Datorită posibilității de apariție a SNCESI, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în timpul schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei și timp de 48 de ore după finalizarea acestei etape, precum și în cazul debutului oricărui simptome neurologice, până la vindecarea simptomelor (vezi pct. 4.7).

Abordarea terapeutică a toxicităților neurologice

La primele semne de toxicitate neurologică, inclusiv SNCESI, trebuie luată în considerare realizarea unei evaluări neurologice. Trebuie eliminate alte cauze ale simptomelor neurologice. Administrarea de TALVEY trebuie amânată până la vindecarea CRS (vezi Tabelul 4). În cazul toxicităților neurologice care pot pune viața în pericol, trebuie administrată terapie intensivă și terapie de susținere.

Toxicitate orală

Toxicitățile orale, inclusiv disgeuzie, xerostomie, disfagie și stomatită, apar foarte frecvent după tratamentul cu TALVEY (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de toxicitate orală. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul în care apar semne sau simptome de toxicitate orală, fiind necesară terapia de susținere. Terapia de susținere poate include agenți de stimulare a salivării, apă de gură cu steroizi sau consultarea unui nutriționist. TALVEY trebuie întrerupt sau trebuie luată în considerare administrarea tratamentului cu o frecvență mai redusă (vezi pct. 4.2).

În timp poate apărea o scădere notabilă în greutatea corporală (vezi pct. 4.8). Modificările de greutate corporală trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului. Scăderile semnificative clinic în greutatea corporală trebuie evaluate suplimentar. TALVEY trebuie întrerupt sau trebuie luată în considerare administrarea tratamentului cu o frecvență mai redusă (vezi pct. 4.2).

Infecții grave

La pacienții tratați cu TALVEY au fost raportate infecții grave, inclusiv infecții care pun viața în pericol sau cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de infecție înainte și după tratamentul cu TALVEY și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate antibiotice în scop profilactic în conformitate cu recomandările standard. TALVEY nu trebuie administrat la pacienții cu infecție activă gravă. Administrarea de TALVEY trebuie amânată conform indicațiilor (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul în care apar semne sau simptome clare de infecție.

Hipogamaglobulinemie

La pacienții cărora li se administrează TALVEY a fost raportată hipogamaglobulinemia (vezi pct. 4.8). Valorile imunoglobulinei trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu TALVEY. Pentru tratarea pacienților cu hipogamaglobulinemie a fost utilizat tratamentul intravenos sau subcutanat cu imunoglobuline. Pacienții trebuie tratați conform ghidurilor standard, inclusiv prin precauții cu privire la infecții, administrarea profilactică de medicamente antibiotice sau antivirale și administrarea de substituiți ai imunoglobulinei.

Citopenii

Neutropenia, neutropenia febrilă și trombocitopenia de grad 3 sau 4 au fost raportate la pacienții care au primit TALVEY. Majoritatea citopeniilor au apărut în primele 8 până la 10 săptămâni. Hemoleucograma trebuie monitorizată la momentul inițial și periodic pe durata tratamentului. Terapia de susținere trebuie administrată conform ghidurilor standard. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de infecție. Administrarea de TALVEY trebuie amânată conform indicațiilor (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

TALVEY poate cauza reacții cutanate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, erupție macropapulară, eritem, erupție eritematoasă, precum și tulburări la nivelul unghiilor (vezi pct. 4.8). Reacțiile cutanate, inclusiv erupția cutanată tranzitorie, trebuie monitorizate în vederea intervenției timpurii și a tratamentului cu corticosteroizi. De asemenea, corticosteroizii trebuie administrați pentru erupțiile cutanate tranzitorii de gradul 3 sau mai mare sau de gradul 1 sau 2 în curs de agravare. Pentru alte

reacții cutanate decât erupția cutanată tranzitorie poate fi luată în considerare modificarea dozei (vezi Tabelul 6).

În cazul apariției reacțiilor cutanate și a tulburărilor la nivelul unghiilor, administrarea de TALVEY trebuie amânată în funcție de severitate și trebuie urmate ghidurile standard (vezi pct. 4.2).

Vaccinuri

Răspunsul imun la vaccinuri poate fi redus în timpul administrării TALVEY. Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu TALVEY nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 4 săptămâni anterior începerii tratamentului, în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după finalizarea tratamentului. Pentru expunerea neașteptată la tratament în timpul sarcinii, vezi pct. 4.6.

Femei cu potențial fertil/Contracepția

Înainte de inițierea tratamentului cu TALVEY, trebuie verificată prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de 3 luni după doză finală de TALVEY (vezi pct. 4.6).

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Talquetamab cauzează eliberarea de citokine (vezi pct. 5.1) care pot suprima activitatea enzimelor citocromului P450 (CYP), cu potențialul de a crește expunerea substraturilor CYP. Cel mai ridicat risc de interacțiune medicamentoasă este anticipat a apărea de la inițierea schemei de tratament cu creșterea progresivă a dozei de talquetamab până la 9 zile după prima doză de tratament și în timpul și după un eveniment CRS (vezi pct. 4.4). Toxicitatea sau concentrațiile medicamentelor care sunt substraturi CYP (de exemplu, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) trebuie monitorizate în cazurile în care modificările de concentrație pot conduce la reacții adverse grave. Doza de medicament substrat CYP (de exemplu, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) administrat concomitent trebuie ajustată după necesitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la femei

Înainte de inițierea tratamentului cu TALVEY, trebuie verificată prezența sarcinii la femeile cu potențial fertil.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de 3 luni după doză finală de TALVEY.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea TALVEY la femeile gravide și nici date de la animale pentru evaluarea riscurilor asociate TALVEY în sarcină. Se știe faptul că anticorpii umani IgG traversează placenta după primul trimestru de sarcină. Prin urmare, talquetamab are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul aflat în curs de dezvoltare. Nu se cunosc efectele TALVEY asupra fătului aflat în curs de dezvoltare. Prin urmare, TALVEY nu este recomandat femeilor însărcinate sau femeilor cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive.

Dacă TALVEY este administrat în timpul sarcinii, la nou-născuți se poate aștepta un răspuns imun redus la vaccinuri. Prin urmare, vaccinările la nou-născuți cu vaccinuri vii precum vaccinul BCG trebuie amânate până la 4 săptămâni.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă talquetamab se excretă în laptele uman. Datorită potențialului apariției reacțiilor adverse grave datorate TALVEY la sugarii alăptați, pacientele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu TALVEY și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru efectul talquetamab asupra fertilității. Efectele talquetamab asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TALVEY are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza potențialului de apariție a SNCESI, pacienții cărora li se administrează TALVEY sunt expuși riscului de scădere a nivelului de conștiență (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie instruiți să evite să conducă vehicule și să folosească utilaje în timpul schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei și timp de 48 de ore după finalizarea acestei scheme (vezi pct. 4.2), precum și în cazul debutului oricăror simptome neurologice, până la vindecarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost CRS (77%), disgeuzie (72%), hipogamaglobulinemie (67%), tulburări la nivelul unghiilor (56%), durere musculoscheletală (48%), anemie (47%), afecțiuni cutanate (43%), fatigabilitate (43%), scăderea greutatei corporale (40%), erupții cutanate (39%), gură uscată (36%), neutropenie (35%), pirexie (33%), xeroză (32%), trombocitopenie (30%), infecția tractului respirator superior (29%), prurit (23%), tuse (23%), durere (22%), apetit scăzut (22%) și durere de cap (20%).

Reacțiile adverse grave raportate la pacienți au inclus CRS (13%), pirexie (5%), SNCESI (3,8%), septicemie (3,8%), COVID-19 (3,2%), infecție bacteriană (2,4%), pneumonie (2,4%), infecție virală (2,4%), neutropenie (2,1%) și durere (2,1%).

Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost SNCESI (1,1%) și scăderea greutatei corporale (0,9%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Datele privind siguranța TALVEY au fost evaluate în studiul MonumenTAL-1 care a inclus 339 de pacienți adulți cu mielom multiplu recidivant sau refractar, inclusiv pacienți tratați cu TALVEY în schema de administrare recomandată cu sau fără terapie anterioară de redirectionare a celulelor T. Mediana duratei tratamentului a fost de 7,4 luni (interval: 0,0-32,9).

Tabelul 7 prezintă reacțiile adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat TALVEY. Datele de siguranță ale TALVEY au fost, de asemenea, evaluate la toți pacienții tratați (N=501), fără reacții adverse suplimentare identificate.

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și

< 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 7: Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu TALVEY în studiul MonumenTAL-1 (N=339)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Categoria de frecvență	Orice grad (%)	Gradul 3 sau 4 (%)
Infecții și infestări			
Infecție bacteriană*	Foarte frecvente	40 (12%)	11 (3,2%)
Infecție fungică*	Foarte frecvente	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19* [#]	Foarte frecvente	63 (19%)	10 (2,9%)
Infecția tractului respirator superior*	Foarte frecvente	98 (29%)	7 (2,1%)
Septicemie* [#]	Frecvente	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumonie*	Frecvente	23 (7%)	11 (3,2%)
Infecție virală*	Frecvente	23 (7%)	6 (1,8%)
Tulburări hematologice și limfatice			
Neutropenie*	Foarte frecvente	119 (35%)	103 (30%)
Anemie*	Foarte frecvente	158 (47%)	99 (29%)
Trombocitopenie	Foarte frecvente	101 (30%)	71 (21%)
Limfopenie	Foarte frecvente	91 (27%)	83 (25%)
Leucopenie	Foarte frecvente	62 (18%)	38 (11%)
Hemoragie ¹	Frecvente	27 (8%)	5 (1,5%)
Neutropenie febrilă	Frecvente	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Tulburări ale sistemului imunitar			
Sindrom de eliberare de citokine	Foarte frecvente	260 (77 %)	5 (1,5%)
Hipogamaglobulinemie ²	Foarte frecvente	227 (67 %)	0
Tulburări metabolice și de nutriție			
Apetit scăzut	Foarte frecvente	76 (22 %)	4 (1,2%)
Hipopotasemie	Foarte frecvente	55 (16 %)	12 (3,5%)
Hipofosfatemie*	Foarte frecvente	49 (15 %)	21 (6%)
Hipomagnezemie	Foarte frecvente	35 (11 %)	0
Tulburări ale sistemului nervos			
Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune*	Foarte frecvente	26 (10 %)	6 (2,3%)
Encefalopatie ² Encefalopatie ³	Foarte frecvente	36 (11 %)	0
Durere de cap*	Foarte frecvente	69 (20 %)	2 (0,6%)
Disfuncție motorie ⁴	Foarte frecvente	38 (11 %)	2 (0,6%)
Amețeală*	Foarte frecvente	42 (12 %)	8 (2,4%)
Neuropatie senzorială ⁵	Foarte frecvente	34 (10 %)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Tuse*	Foarte frecvente	78 (23%)	0
Dispnee ^{6#}	Foarte frecvente	39 (12 %)	5 (1,5%)
Durere orală*	Foarte frecvente	42 (12 %)	0
Tulburări gastro-intestinale			
Disgeuzie ⁷	Foarte frecvente	245 (72 %)	0
Xerostomie [‡]	Foarte frecvente	122 (36 %)	0
Disfagie	Foarte frecvente	82 (24 %)	3 (0,9%)
Diaree	Foarte frecvente	84 (25 %)	4 (1,2%)
Stomatită ⁸	Foarte frecvente	67 (20 %)	4 (1,2%)
Greață	Foarte frecvente	64 (19 %)	0
Constipație	Foarte frecvente	61 (18 %)	0
Durere abdominală*	Foarte frecvente	35 (10 %)	1 (0,3%)
Vărsături	Foarte frecvente	34 (10 %)	2 (0,6%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie*	Foarte frecvente	132 (39 %)	12 (3,5%)
Afecțiune cutanată*	Foarte frecvente	145 (43 %)	0
Xeroză ⁹	Foarte frecvente	109 (32 %)	0
Prurit	Foarte frecvente	79 (23%)	1 (0,3%)
Tulburare la nivelul unghiilor*	Foarte frecvente	191 (56 %)	0

Alopecie	Frecvente	30 (9%)	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Durere musculoscheletică*	Foarte frecvente	164 (48 %)	12 (3,5%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Fatigabilitate*	Foarte frecvente	147 (43 %)	12 (3,5%)
Scădere în greutate	Foarte frecvente	134 (40 %)	11 (3,2%)
Pirexie*	Foarte frecvente	113 (33 %)	6 (1,8%)
Durere*	Foarte frecvente	76 (22 %)	7 (2,1%)
Edem ¹⁰	Foarte frecvente	59 (17 %)	0
Reacție la locul injecției ¹¹	Foarte frecvente	45 (13%)	0
Frisoane	Foarte frecvente	39 (12%)	1 (0,3%)
Investigații diagnostice			
Valoare scăzută a fibrinogenului	Foarte frecvente	52 (15%)	12 (3,5%)
Creșterea timpului de tromboplastină parțial activat	Foarte frecvente	49 (15%)	0
Creșterea valorii transaminazelor ¹²	Foarte frecvente	48 (14%)	12 (3,5%)
Creșterea raportul internațional normalizat	Foarte frecvente	47 (14%)	1 (0,3%)
Valoare crescută a gamaglutamiltransferazei	Foarte frecvente	36 (11%)	16 (4,7%)

Reacțiile adverse sunt codificate utilizând MedDRA, versiunea 24.0.

† Conform CTCAE v4.03, gradul maxim de toxicitate pentru disgeuzie este 2, iar gradul maxim de toxicitate pentru xerostomie este 3.

* Termen grupat

Include cazurile cu evoluție letală

1 Hemoragia include: hemoragia conjunctivă, epistaxisul, hematumul, hematuria, hemoragia gastro-intestinală inferioară, hemoragia periorbitală, peteșii, hemoragia rectală, hematumul subdural și hemoragia vaginală.

2 Hipogamaglobulinemia include: evenimentele adverse constând în hipogamaglobulinemie și/sau pacienții cu valori de laborator ale IgG sub 500 mg/dl după tratamentul cu talquetamab.

3 Encefalopatia include: agitația, amnezia, afazia, bradifrenia, starea de confuzie, delirul, dezorientarea, encefalopatia, halucinația, letargia, afectarea memoriei, starea de neliniște, tulburări de somn și somnolența.

4 Disfuncțiile motorii includ: disgrafie, disfonie, tulburări de mers, spasme musculare, slăbiciune musculară și tremur.

5 Neuropatia senzorială include: disestezia, hipoestezia, hipoestezia orală, nevralgia, neuropatia senzorială periferică, sciatica și neuronita vestibulară.

6 Dispneea include: insuficiența respiratorie acută, dispneea, dispneea de efort, insuficiența respiratorie și tahipneea.

7 Disgeuzia include: ageuzia, disgeuzia, hipogeuzia și tulburări ale simțului gustativ.

8 Stomatita include: cheilita, glosita, glosodinia, ulcerări ale cavității bucale, disconfort la nivelul cavității bucale, eritem al mucoasei din cavitatea orală, durere la nivelul cavității bucale, stomatita, umflarea limbii, disconfort la nivelul limbii, eritem la nivelul limbii, edem la nivelul limbii și ulcerări la nivelul limbii.

9 Xeroza include: uscăciunea ochilor, uscăciunea pielii și xeroză.

10 Edemul include: retenția de lichide, inflamația gingivală, hipervolemia, inflamarea articulațiilor, inflamarea buzelor, edemul, edemul periferic, edemul periorbital, inflamațiile periferice și umflăturile.

11 Reacțiile la locul injecției includ: disconfort la locul injecției, eritem la locul injecției, hemoragie la locul injecției, inflamație la locul injecției, iritare la locul injecției, întărirea locului injecției, prurit la locul injecției, erupție cutanată la locul injecției și reacții la locul injecției.

12 Creșterea valorilor transaminazelor include: creșterea valorilor alanin aminotransferazei, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei și creșterea valorilor transaminazei.

Descrierea anumitor reacții adverse

Sindromul de eliberare de citokine

În studiul MonumenTAL-1 (N=339), CRS a fost raportat la 77% dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1 sau 2, evenimentele de gradul 3 survenind la 1,5% dintre pacienți. Treizeci și unu la sută (31%) dintre pacienți au avut mai mult de un episod CRS. Majoritatea evenimentelor au survenit în timpul schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei după doza de 0,01 mg/kg (29%), doza de 0,06 mg/kg (44%), doza de 0,3 mg/kg (pentru pacienții cărora li s-a administrat la fiecare 2 săptămâni; 33%) sau doza de tratament inițial [0,4 mg/kg (30%) sau 0,8 mg/kg (12%)]. Mai puțin de 4% dintre evenimentele CRS au apărut începând din săptămâna 5; toate evenimentele au fost de gradul 1. Mediana intervalului de timp până la debutul CRS a fost de 27 de ore la ultima doză administrată, 91% dintre evenimente survenind în primele 48 de ore de la ultima doză administrată iar mediana duratei a fost de 17 ore. Tocilizumab, corticosteroizii și tocilizumab în asociere cu corticosteroizii au fost utilizați pentru a trata CRS în 39%, 5% și, respectiv, 3,5% dintre evenimentele de CRS. Semnele clinice și simptomele de CRS pot include, fără a se limita la, pirexie (76%), hipotensiune arterială (15%), frisoane (12%), hipoxie (7%), cefalee (4,7%), tahicardie (5%) și

nivel crescut al enzimelor hepatice [creșterea nivelului aspartat aminotransferazei [1,5%] și alanin aminotransferazei [0,9%]].

Toxicități neurologice

În studiul MonumenTAL-1 (N=339), evenimentele de toxicitate neurologică au fost raportate la 29% dintre pacienții cărora li s-a administrat TALVEY. Evenimentele de toxicitate neurologică au fost de gradul 1 (17%), gradul 2 (11%), gradul 3 (2,3%) sau gradul 4 (0,3%). Evenimentul de toxicitate neurologică raportat cel mai frecvent a fost cefaleea (9%).

Datele privind SNCESI au fost colectate numai pentru etapa 2 din studiul MonumenTAL-1. SNCESI a apărut la 9,8% (n=26) dintre cei 265 de pacienți din etapa 2. Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1 sau 2, evenimentele de gradul 3 și 4 survenind la 2,3% dintre pacienți. Manifestările clinice ale SNCESI cel mai frecvent raportate au fost starea de confuzie (3,8%), dezorientarea (1,9%), somnolența (1,9%) și nivelul scăzut de conștiență (1,9%). Șaizeci și opt (68%) au fost concomitente cu CRS (în timpul CRS sau în primele 7 zile de la vindecarea CRS). Trei la sută (3%) dintre pacienți au avut mai mult de un eveniment SNCESI. De asemenea, în studiul MonumenTAL-1 a fost raportat un caz de SNCESI cu evoluție letală. Majoritatea pacienților au prezentat SNCESI în timpul schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei după doza de 0,01 mg/kg, doza de 0,06 mg/kg sau doza de tratament inițial (0,4 mg/kg sau 0,8 mg/kg) (3% fiecare). Mediana intervalului de timp până la debutul SNCESI a fost de 28 de ore la ultima doză administrată, 68% dintre evenimente survenind în primele 48 de ore de la ultima doză administrată, 32% dintre evenimente survenind după 48 de ore iar mediana duratei SNCESI fiind de 9 ore.

Toxicitate orală

În studiul MonumenTAL-1 (N=339), șaizeci și opt (78%) dintre pacienți au avut evenimente de gradul 1 sau 2, evenimentele de gradul 3 survenind la 2% dintre pacienți. Evenimentele de toxicitate orală au inclus disghezia, gura uscată, disfagia și stomatita.

Infecții grave

În studiul MonumenTAL-1 (N=339), infecțiile de gradul 3 sau 4 au apărut la 19% dintre pacienți; infecții cu evoluție letală au apărut la 1,5% dintre pacienți - pneumonie asociată cu COVID-19, septicemie fungică, infecție și șoc septic. Infecția de gradul 3 sau 4 cel mai frecvent raportată ($\geq 2\%$) a fost pneumonia. Neutropenia febrilă a fost observată la 1% dintre pacienți, 1,2% prezentând neutropenie febrilă gravă. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și abordarea terapeutică.

Hipogamaglobulinemie

La 64% dintre pacienții cărora li s-a administrat talquetamab în doză de 0,4 mg/kg pe săptămână, la 66% dintre pacienții dintre pacienții cărora li s-a administrat 0,8 mg/kg la fiecare două săptămâni și la 71% dintre pacienții cărora li s-a administrat terapia de redirectionare a celulelor T au fost raportate valori ale IgG după momentul inițial mai mici de 500 mg/dl, care corespund hipogamaglobulinemiei (vezi pct. 4.4).

Reacții cutanate

În studiul MonumenTAL-1 (N=339), majoritatea cazurilor de erupție cutanată tranzitorie au fost de gradul 1 sau 2, evenimentele de gradul 3 survenind la 3,5% dintre pacienți. Mediana intervalului de timp de la prima doză de tratament până la debutul erupției cutanate tranzitorii a fost de 22 de zile. Majoritatea cazurilor de toxicitate la nivelul pielii, altele decât erupția cutanată tranzitorie, au fost de gradul 1 sau 2, cazuri de prurit de gradul 3 survenind la 0,3% dintre pacienți. Tulburările la nivelul unghiilor au apărut la 56% dintre pacienți și au fost de gradul 1 sau 2. Vezi pct. 4.4 pentru îndrumări privind abordarea terapeutică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Doza maximă tolerată de talquetamab nu a fost stabilită. În cadrul studiilor clinice, au fost administrate doze de până la 1,2 mg/kg o dată la fiecare 2 săptămâni și de 1,6 mg/kg în fiecare lună.

Tratament

În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie început imediat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Talquetamab este un anticorp bispecific umanizat al imunoglobulinei G4-prolină, alanină, alanină (IgG4-PAA) direcționat împotriva GPRC5D și a receptorului CD3 de pe celulele T.

Talquetamab favorizează citotoxicitatea intensificată mediată la nivelul celulelor T prin recrutarea de celule T care exprimă CD3 la celulele care exprimă GPRC5D. Acest lucru duce la activarea celulelor T și induce ulterior liza celulelor care exprimă GPRC5D, comportament mediat de perforina secretată și de diferitele granzime depozitate în veziculele secretoare ale celulelor T citotoxice. În funcție de exprimarea GPRC5D pe celulele plasmactice, cu expresie minimă spre nulă detectată pe celulele B și pe precursorii al celulelor B, talquetamab țintește în mod particular celulele mielomului multiplu.

Efecte farmacodinamice

În prima lună de tratament cu talquetamab, au fost observate activarea și redistribuirea de celule T și inducerea de citokine serice.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea monoterapiei cu TALVEY a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivant sau refractar într-un studiu multicentric, cu un singur braț de tratament, în regim deschis, numit MonumenTAL-1. Studiul a inclus pacienți cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38. Din studiu au fost excluși pacienții cărora li s-a administrat terapie de redirecționare a celulelor T în ultimele 3 luni, care au avut anterior CRS de gradul 3 sau mai mare asociat cu orice terapie de

redirecționare a celulelor T, un transplant alogenic de celule stem în ultimele 6 luni, transplant autolog de celule stem în decurs de 3 luni, accident vascular cerebral sau convulsii în ultimele 6 luni, afectare a CRS sau semne clinice de afectare a meningelui ca urmare a mielomului multiplu, leucemie celulară plasmatică, boală autoimună activă sau antecedente documentate de boală autoimună exceptând vitiligo, dermatită atopică în copilărie, vindecată, sindromul POEMS, amiloidoză primară cu lanț ușor și boala Grave în antecedente, care, pe baza simptomelor clinice și a testelor de laborator, erau în stadiu de eutiroidie.

Pacienții care au primit TALVEY 0,4 mg/kg administrat subcutanat săptămânal după două doze administrate cu creșterea progresivă a dozei (0,01 și 0,06 mg/kg) în prima săptămână de tratament sau TALVEY 0,8 mg/kg administrat subcutanat la fiecare 2 săptămâni, după trei doze administrate cu creșterea progresivă a dozei (0,01, 0,06 și 0,3 mg/kg), până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Pacienții au fost spitalizați pentru monitorizare timp de cel puțin 48 de ore după fiecare doză de TALVEY administrată în schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei.

Din 143 de pacienți cărora li s-a administrat TALVEY 0,4 mg/kg săptămânal și care nu au fost expuși anterior terapiei de redirecționare a celulelor T, mediana vârstei a fost de 67 (interval: 46-86) de ani, 55% au fost bărbați, 90% au fost caucazieni și 8% au fost de culoare sau afro-americieni. Pacienților li se administrase o mediană de 5 (interval: 2-13) terapii anterioare și unui procent de 78% dintre pacienți li se efectuase anterior un transplant autolog de celule stem (ASCT). Nouăzeci și patru (94%) dintre pacienți au fost refractari la ultima terapie, iar 74% au fost refractari la un IP, la un agent imunomodulator și la un anticorp anti-CD38. Dintre cei 132 de pacienți pentru care erau disponibile date citogenetice la momentul inițial, 31% prezentau factori citogenetici de mare risc (prezența t(4:14), t(14:16) și/sau a del(17p)). Douăzeci și trei procente (23%) dintre pacienți au prezentat plasmacitom extramedular.

La 145 de pacienți cărora li s-a administrat TALVEY 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și care nu au fost expuși anterior terapiei de redirecționare a celulelor T, mediana vârstei a fost de 67 (interval: 38-84) de ani, 57% au fost bărbați, 86% au fost caucazieni și 6% au fost de culoare sau afro-americieni. Pacienților li se administrase o mediană de 5 (interval: 2-17) terapii anterioare și unui procent de 79% dintre pacienți li se efectuase anterior un transplant autolog de celule stem (ASCT). Nouăzeci și patru (94%) dintre pacienți au fost refractari la ultima terapie, iar 69% au fost refractari la un inhibitor de proteazom, la un agent imunomodulator și la un anticorp anti-CD38. Dintre cei 128 de pacienți pentru care erau disponibile date citogenetice la momentul inițial, 29% prezentau factori citogenetici de mare risc (prezența t(4:14), a t(14:16) și/sau a del(17p)). Douăzeci și șase procente (26%) dintre pacienți au prezentat plasmacitom extramedular.

Rezultatele privind eficacitatea s-au bazat pe o rată globală de răspuns, conform evaluării comisiei de evaluare independentă, cu utilizarea criteriilor IMWG. Mediana duratei de urmărire în rândul pacienților cărora li s-a administrat TALVEY 0,4 mg/kg săptămânal a fost de 18,8 luni; răspunsul a fost menținut timp de cel puțin 9 luni la un procent estimat de 51,5% dintre pacienții cu răspuns la tratament.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în studiul MMY1001 (MonumenTAL-1) la pacienții cărora li s-a administrat TALVEY 0,4 mg/kg săptămânal

	0,4 mg/kg pe săptămână^a (N=143)
Rata răspunsului global (RRG = RCr + RC + RPFB + RP)	106 (74,1%)
Î 95% (%)	(66,1, 81,1)
Răspuns complet riguros (RCr)	23,8%
Răspuns complet (RC)	9,8%
Răspuns parțial foarte bun (RPFB)	25,9%
Răspuns parțial (RP)	14,7%
Durata răspunsului (DR)	
Număr de respondenți	106
Mediana DR (Î 95%) (luni)	9,5 (6,7, 13,3)
Timpul până la primul răspuns	
Număr de respondenți	106
Mediana (interval) (luni)	1,2 (0,2, 10,9)

Rata de negativitate a BRM^a	
Rata de negativitate a BRM la toți pacienții tratați, n (%)	44 (30,8%)
ÎI 95% (%)	(23,3, 39,0)
Rata de negativitate a BRM ^b la pacienții care au obținut RC sau RCr,	
Număr de pacienți cu RC sau un răspuns mai bun	N=48
Rata de negativitate a BRM, n (%)	26 (54,2%)
ÎI 95% (%)	(39,2, 68,6)

ÎI = interval de încredere; BRM = boală reziduală minimă;

^a Rata de negativitate a BRM este definită ca proporția de participanți care au ajuns la status BRM negativ (la 10⁻⁵) la orice reper temporal după doza inițială și înainte de progresia bolii (PB) sau de terapia ulterioară anti-mielom.

^b Au fost luate în considerare numai evaluările BRM (prag de testare 10⁻⁵) în primele 3 luni de la obținerea RC/RCr până la deces/progresia bolii/terapie ulterioară (exclusiv).

Mediana duratei de urmărire în rândul pacienților cărora li s-a administrat TALVEY 0,8 mg/kg la fiecare două săptămâni a fost de 12,7 luni; răspunsul a fost menținut timp de cel puțin 9 luni la un procent estimat de 76,3% dintre pacienții cu răspuns la tratament.

Tabelul 9: Rezultate privind eficacitatea în studiul MMY1001 (MonumenTAL-1) la pacienții cărora li s-a administrat TALVEY 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni

	0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni^a (N=145)
Rata răspunsului global (RRG = RCr + RC + RPFb + RP)	104 (71,7%)
ÎI 95% (%)	(63,7, 78,9)
Răspuns complet riguros (RCr)	29,7%
Răspuns complet (RC)	9,0%
Răspuns parțial foarte bun (RPFb)	22,1%
Răspuns parțial (RP)	11,0%
Durata răspunsului (DR)	
Număr de respondenți	104
Mediana DR (ÎI 95%) (luni)	NE (13,0, NE)
Timpul până la primul răspuns	
Număr de respondenți	104
Mediana (interval) (luni)	1,3 (0,2, 9,2)
Rata de negativitate a BRM^a	
Rata de negativitate a BRM la toți pacienții tratați, n (%)	43 (29,7%)
ÎI 95% (%)	(22,4, 37,8)
Rata de negativitate a BRM ^b la pacienții care au obținut RC sau RCr	
Număr de pacienți cu RC sau un răspuns mai bun	N=56
Rata de negativitate a BRM, n (%)	24 (42,9%)
ÎI 95% (%)	(29,7, 56,8)

ÎI=interval de încredere; BRM=boală reziduală minimă; NE=nu se poate estima

^a Rata de negativitate a BRM este definită ca proporția de participanți care au ajuns la status BRM negativ (la 10⁻⁵) la orice reper temporal după doza inițială și înainte de progresia bolii (PB) sau de terapia ulterioară anti-mielom.

^b Au fost luate în considerare numai evaluările BRM (prag de testare 10⁻⁵) în cel mult 3 luni de la obținerea RC/RCr până la deces/progresia bolii/terapie ulterioară (exclusiv).

Rezultatele RRG au fost consecvente la nivelul subgrupurilor prespecificate, inclusiv referitor la numărul de linii de tratament anterioare, refractaritatea la tratamentul anterior și riscul citogenetic la momentul inițial.

Imunogenitatea

În studiul MonumenTAL-1, 328 de pacienți cărora li s-a administrat talquetamab în monoterapie cu doză de 0,4 mg/kg pe săptămână sau 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, cu sau fără terapie anterioară de redirecționare a celulelor T, au fost evaluați pentru depistarea anticorpilor la talquetamab. După tratamentul cu doză de 0,4 mg/kg pe săptămână sau 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, 106 din 328 de pacienți (32,3%) au dezvoltat anticorpi anti-talquetamab.

Numărul limitat de pacienți pozitivi cu anticorpi anti-talquetamab (ADA) și lipsa de informații despre anticorpi neutralizanți, împiedică tragerea unei concluzii definitive cu privire la efectul anticorpilor neutralizanți asupra parametrilor clinici.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TALVEY la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Doza de 0,4 mg/kg pe săptămână

Talquetamab a demonstrat o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza ca urmare a administrării subcutanate a unei doze cuprinse între 0,005 mg/kg și 0,8 mg/kg pe săptămână (de la 0,0125 până la de 2 ori doza recomandată de 0,4 mg/kg pe săptămână). Rata medie de acumulare între prima și cea de-a șaptea doză săptămânală de talquetamab 0,4 mg/kg a fost de 3,9 și, respectiv, de 4,5 ori mai mare pentru C_{max} și ASC_{tau} .

Parametrii farmacocinetici ai talquetamab după administrarea primei și celei de-a șaptea doze săptămânale recomandate de 0,4 mg/kg sunt indicați în Tabelul 10.

Tabelul 10: Parametrii farmacocinetici ai talquetamab după prima și a șaptea doză săptămânală recomandată (0,4 mg/kg) la pacienții cu mielom multiplu recidivant sau refractar în studiul MonumenTAL-1

Parametri farmacocinetici	Prima doză de 0,4 mg/kg	A șaptea doză de 0,4 mg/kg
T_{max} (zile)	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)
$C_{reziduală}$ (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2 548 ± 1 308 (n=13)
ASC_{tau} (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n=17)	607 297 ± 371 399 (n=10)

T_{max} = timpul până la atingerea C_{max} ; C_{max} = concentrația serică maximă observată de talquetamab; $C_{reziduală}$ = concentrația serică observată înainte de administrarea următoarei doze; ASC_{tau} = aria de sub curba concentrație-timp în intervalul dintre administrarea dozelor săptămânale. Datele sunt prezentate ca deviație standard medie ±, cu excepția T_{max} care este prezentat ca mediană (minimum, maximum).

Doza de 0,8 mg/kg la fiecare două săptămâni

Talquetamab a demonstrat o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza ca urmare a administrării subcutanate a unei doze cuprinse între 0,8 și 1,2 mg/kg la fiecare două săptămâni (de la 1,0 până la de 1,5 ori doza recomandată de 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni). Rata medie de acumulare între prima și cea de-a cincea administrare a dozei de talquetamab 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni a fost de 2,3 și, respectiv, de 2,2 ori mai mare pentru C_{max} și ASC_{tau} .

Parametrii farmacocinetici ai talquetamab după administrarea primei și celei de-a cincea doze recomandate de 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sunt prezentați în Tabelul 11.

Tabelul 11: Parametrii farmacocinetici ai talquetamab după prima și a cincea doză recomandată (0,8 mg/kg) la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu mielom multiplu recidivant sau refractar în studiul MonumenTAL-1

Parametri farmacocinetici	Prima doză de 0,8 mg/kg	A cincea doză de 0,8 mg/kg
T _{max} (zile)	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 _{reziduală} (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1 831 ± 841 (n=17)
ASC _{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n=28)	1 021 059 ± 383 417 (n=17)

T_{max} = timpul până la atingerea C_{max}; C_{max} = concentrația serică maximă observată de talquetamab; C_{reziduală} = concentrația serică observată înainte de administrarea următoarei doze; ASC_{tau} = aria de sub curba concentrație-timp în intervalul dintre administrarea dozelor la fiecare 2 săptămâni. Datele sunt prezentate ca deviație standard medie ±, cu excepția T_{max} care este prezentat ca mediană (minimum, maximum).

Absorbție

Pe baza modelului de farmacocinetică populațională, valoarea normală a biodisponibilității talquetamab a fost de 62% în cazul administrării subcutanate comparativ cu administrarea intravenoasă.

În cazul schemei de administrare a dozei de 0,4 mg/kg pe săptămână, mediana (interval) T_{max} a talquetamab după prima și a șaptea doză de tratament a fost de 3 (1-8) zile și, respectiv, 2 (1-6) zile.

În cazul schemei de administrare a dozei de 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, mediana (interval) T_{max} a talquetamab după prima și a cincea doză de tratament a fost de 3 (2-14) zile și, respectiv, 3 (1-8) zile.

Distribuție

Pe baza modelului de farmacocinetică populațională, valoarea normală a volumului de distribuție a fost de 4,3 l [22% CV (coeficient de variație)] pentru compartimentul central și de 5,8 l (83% CV) pentru compartimentul periferic.

Eliminare

Talquetamab a demonstrat că eliminarea sa poate fi atât independentă de timp, cât și dependentă de timp. Pe baza modelului de farmacocinetică populațională și a parametrilor post-hoc ai participanților cărora li s-au administrat doze subcutanate (N = 392), valoarea mediană a eliminării totale este de 1,64 l/zi la tratamentul inițial și de 0,80 l/zi la starea de echilibru. Eliminarea dependentă de timp a reprezentat 48,8% din eliminarea totală la tratamentul inițial și ulterior a scăzut exponențial până la < 5% în jurul săptămânii 16. Profilul concentrație-timp în săptămâna 16 ar atinge 90% din concentrația la starea de echilibru atât pentru schema de administrare de 0,4 mg/kg pe săptămână cât și pentru cea de 0,8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Mediana duratei de înjumătățire a fost de 7,56 zile la tratamentul inițial și de 12,2 zile la starea de echilibru.

Categorii speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică include 86% pacienți caucazieni (n=424), 9% pacienți de culoare (n=43), 2,2% pacienți asiatici (n=11) și 2,8% de alte rase (n=14). Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, rasa sau etnicitatea, sexul și greutatea corporală (interval: 40-143 kg) nu au avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii talquetamab.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica TALVEY la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 17 ani sau mai puțin nu a fost investigată.

Vârstnici

Rezultatele analizelor farmacocineticii populaționale indică faptul că vârsta (între 33 și 86 de ani) nu a influențat farmacocinetica talquetamab. Au fost disponibile numai date limitate pentru pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani (vezi Tabelul 12).

Tabelul 12: Proportia de subiecți vârstnici din studiile farmacocinetice (PK) efectuate cu talquetamab

	Vârsta 65-74 de ani (Numărul subiecților mai vârstnici/numărul total)	Vârsta 75-84 de ani (Numărul subiecților mai vârstnici/numărul total)	Vârsta peste 85 de ani (Numărul subiecților mai vârstnici/numărul total)
Studii farmacocinetice	181/492	73/492	1/492

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii oficiale cu talquetamab la pacienți cu insuficiență renală. Rezultatele analizelor farmacocineticii populaționale indică faptul că insuficiența renală ușoară ($60 \text{ ml/min.} \leq \text{rata estimată de filtrare glomerulară (RFG)} < 90 \text{ ml/min.}$) sau insuficiența renală moderată ($30 \text{ ml/min.} \leq \text{RFG absolut} < 60 \text{ ml/min.}$) nu au avut o influență semnificativă asupra farmacocineticii talquetamab. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii formale cu talquetamab la pacienți cu insuficiență hepatică. Folosind clasificarea Institutului Național al Cancerului, rezultatele analizelor farmacocinetice asupra grupelor de pacienți indică faptul că insuficiența hepatică ușoară (bilirubină totală > 1 până la $1,5$ ori peste limita superioară a valorilor normale (LSN) și orice aspartat aminotransferază (AST) sau bilirubină totală $\leq$ LSN și $\text{AST} > \text{LSN}$) nu au avut o influență semnificativă asupra farmacocineticii talquetamab. Sunt disponibile date limitate ($n=2$) despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu există date disponibile despre pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

O moleculă instrument a fost bine tolerată în studiile generale privind toxicitatea la maimuțele cynomolgus, însă rezultatele acestor studii efectuate cu maimuțe sănătoase normale au o translatabilitate limitată la pacienții cu mielom multiplu.

Genotoxicitate și carcinogenicitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru evaluarea potențialului carcinogenic sau genotoxic al talquetamab.

Toxicologie reproductivă și fertilitate

Nu s-au efectuat studii la animale pentru evaluarea efectelor talquetamab asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării fetale. Nu au fost efectuate studii la animale pentru evaluarea efectelor talquetamab asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sare disodică dihidrat EDTA
Acid acetic glacial
Polisorbat 20

Acetat de sodiu trihidrat
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

15 luni

Seringa pregătită

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată timp de până la 24 ore la temperaturi de 2-8°C, perioadă urmată de până la 24 de ore la temperaturi de 15-30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la temperaturi de 2-8°C, cu excepția cazului în care prepararea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate. Dacă este păstrat în frigider mai mult de 24 de ore sau la temperatura camerei mai mult de 24 de ore, medicamentul se elimină.

Seringa pregătită trebuie protejată de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C- 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

TALVEY 2 mg/ml soluție injectabilă

1,5 ml soluție injectabilă într-un flacon de sticlă de tip 1 cu capac elastomeric și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off de culoare verde deschis care conține 3 mg de talquetamab.

Ambalaj cu 1 flacon.

TALVEY 40 mg/ml soluție injectabilă

1 ml soluție injectabilă într-un flacon de sticlă de tip 1 cu capac elastomeric și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off de culoare violet care conține 40 mg de talquetamab.

Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele de TALVEY sunt furnizate sub formă de soluție injectabilă gata de utilizare, care nu necesită diluare înainte de administrare.

Flacoanele de TALVEY cu diferite concentrații nu trebuie combinate pentru a obține doza de tratament.

Se vor utiliza tehnici aseptice pentru prepararea și administrarea TALVEY.

Prepararea TALVEY

- Pentru prepararea TALVEY, consultați următoarele tabele de referință
 - Pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesar în funcție de greutatea corporală efectivă a pacientului pentru doza de 0,01 mg/kg utilizând flaconul de TALVEY 2 mg/ml, utilizați Tabelul 13.

Tabelul 13: Doza de 0,01 mg/kg: volumele injecției utilizând flaconul de TALVEY 2 mg/ml

	Greutatea corporală (kg)	Doză totală^a (mg)	Volumul injecției (ml)	Număr de flacoane (1 flacon = 1,5 ml)
Doză de 0,01 mg/kg	35-39	0,38	0,19	1
	40-45	0,42	0,21	1
	46-55	0,5	0,25	1
	56-65	0,6	0,3	1
	66-75	0,7	0,35	1
	76-85	0,8	0,4	1
	86-95	0,9	0,45	1
	96-105	1,0	0,5	1
	106-115	1,1	0,55	1
	116-125	1,2	0,6	1
	126-135	1,3	0,65	1
	136-145	1,4	0,7	1
	146-155	1,5	0,75	1
	156-160	1,6	0,8	1

^a Doza totală (mg) este calculată pe baza volumului de injecție rotunjit (ml)

- Pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesar în funcție de greutatea corporală efectivă a pacientului pentru doza de 0,06 mg/kg utilizând flaconul de TALVEY 2 mg/ml, utilizați Tabelul 14.

Tabelul 14: Doza de 0,06 mg/kg: volumele injecției utilizând flaconul de TALVEY 2 mg/ml

	Greutatea corporală (kg)	Doză totală^a (mg)	Volumul injecției (ml)	Număr de flacoane (1 flacon = 1,5 ml)
Doză de 0,06 mg/kg	35-39	2,2	1,1	1
	40-45	2,6	1,3	1
	46-55	3	1,5	1
	56-65	3,6	1,8	2
	66-75	4,2	2,1	2
	76-85	4,8	2,4	2
	86-95	5,4	2,7	2
	96-105	6	3	2
	106-115	6,6	3,3	3
	116-125	7,2	3,6	3
	126-135	7,8	3,9	3
	136-145	8,4	4,2	3
	146-155	9	4,5	3
	156-160	9,6	4,8	4

^a Doza totală (mg) este calculată pe baza volumului de injecție rotunjit (ml)

- Pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesar în funcție de greutatea corporală efectivă a pacientului pentru doza de 0,4 mg/kg utilizând flaconul de TALVEY 40 mg/ml, utilizați Tabelul 15.

Tabelul 15: Doza de 0,4 mg/kg: volumele injecției utilizând flaconul de TALVEY 40 mg/ml

	Greutatea corporală (kg)	Doză totală^a (mg)	Volumul injecției (ml)	Număr de flacoane (1 flacon = 1,0 ml)
Doză de 0,4 mg/kg	35-39	14,8	0,37	1
	40-45	16	0,4	1
	46-55	20	0,5	1
	56-65	24	0,6	1
	66-75	28	0,7	1
	76-85	32	0,8	1
	86-95	36	0,9	1
	96-105	40	1	1
	106-115	44	1,1	2
	116-125	48	1,2	2
	126-135	52	1,3	2
	136-145	56	1,4	2
	146-155	60	1,5	2
	156-160	64	1,6	2

^a Doza totală (mg) este calculată pe baza volumului de injecție rotunjit (ml)

- Pentru a determina doza totală, volumul injecției și numărul de flacoane necesar în funcție de greutatea corporală efectivă a pacientului pentru doza de 0,8 mg/kg utilizând flaconul de TALVEY 40 mg/ml, utilizați Tabelul 16.

Tabelul 16: Doza de 0,8 mg/kg: volumele injecției utilizând flaconul de TALVEY 40 mg/ml

	Greutatea corporală (kg)	Doză totală^a (mg)	Volumul injecției (ml)	Număr de flacoane (1 flacon = 1,0 ml)
Doză de 0,8 mg/kg	35-39	29,6	0,74	1
	40-45	34	0,85	1
	46-55	40	1	1
	56-65	48	1,2	2
	66-75	56	1,4	2
	76-85	64	1,6	2
	86-95	72	1,8	2
	96-105	80	2	2
	106-115	88	2,2	3
	116-125	96	2,4	3
	126-135	104	2,6	3
	136-145	112	2,8	3
	146-155	120	3	3
	156-160	128	3,2	4

^a Doza totală (mg) este calculată pe baza volumului de injecție rotunjit (ml)

- Verificați ca soluția injectabilă TALVEY să fie incoloră spre galben deschis. Nu utilizați dacă soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
- Scoateți flaconul de TALVEY cu concentrația potrivită de la frigider (2-8 °C) și lăsați-l să ajungă la temperatura ambientală (15-30 °C) timp de cel puțin 15 minute. Nu încălziți TALVEY în niciun alt fel.
- Odată ce a ajuns la temperatura ambientală, rotiți ușor flaconul timp de aproximativ 10 secunde pentru a-l amesteca. A nu se agita.
- Extrageți volumul necesar de injecție de TALVEY din flacon(flacoane) într-o seringă de dimensiuni adecvate utilizând un ac de transfer.
 - Fiecare volum de injecție ar trebui să nu depășească 2,0 ml. Împărțiți în mod egal în mai multe seringi dozele care necesită mai mult de 2,0 ml.
- TALVEY este compatibil cu acele pentru injecție din oțel inoxidabil și cu seringile din polipropilenă și policarbonat.
- Înlocuiți acul de transfer cu un ac de dimensiune adecvată pentru injecție.

- Dacă seringă pregătită este păstrată în frigider, lăsați soluția să ajungă la temperatura ambientală înainte de administrare.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 august 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

08/2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.