ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TALVEY 2 mg/ml инжекционен разтвор
TALVEY 40 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TALVEY 2 mg/ml инжекционен разтвор
Един флакон от 1,5 ml съдържа 3 mg талкветамаб (talquetamab) (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml инжекционен разтвор
Един флакон от 1 ml съдържа 40 mg талкветамаб (talquetamab) (40 mg/ml).

Талкветамаб е хуманизирано имуноглобулин g4-пролин, аланин, аланин (IgG4-PAA) биспецифично антитяло, насочено срещу G протеин-свързания рецептор от семейство C група 5 член D (GPRC5D) и клъстер на диференциация 3 (CD3) рецепторите, произведено в яйчници на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Всяка доза съдържа 0,4 mg/ml полисорбат 20.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е безцветен до светложълт, с pH 5,2 и осмолалитет 287-290 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TALVEY е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко 3 предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с TALVEY трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на мултиплен миелом.

TALVEY трябва да се прилага от медицински специалист, с подходящо обучен медицински персонал и подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и неврологична

токсичност, включително синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Дозировка

Преди всяка доза TALVEY във фазата със стъпаловидно повишаване на дозата трябва да се прилагат лекарствени продукти за премедикация (вижте по-долу).
TALVEY трябва да се прилага подкожно по схема на прилагане веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици съгласно Таблица 1. При пациенти, които получават талкветамаб по седмичната схема на прилагане на 0,4 mg/kg телесно тегло и са постигнали адекватен клиничен отговор, потвърден при поне две последователни оценки на заболяването, може да се обмисли преминаване към двуседмична схема на прилагане на 0,8 mg/kg телесно тегло.

Таблица 1: Препоръчителна доза TALVEY

Схема на прилагане	**Фаза**	**Ден**	**Доза TALVEY[а]**
Схема на прилагане веднъж седмично	Фаза на стъпаловидно повишаване на дозата	Ден 1	0,01 mg/kg
		Ден 3[б]	0,06 mg/kg
		Ден 5[б]	0,4 mg/kg
	Терапевтична фаза	След това веднъж седмично[в]	0,4 mg/kg
Схема на прилагане веднъж на 2 седмици	Фаза на стъпаловидно повишаване на дозата	Ден 1	0,01 mg/kg
		Ден 3[б]	0,06 mg/kg
		Ден 5[б]	0,4 mg/kg
		Ден 7[б]	0,8 mg/kg
	Терапевтична фаза	След това веднъж на всеки 2 седмици[в]	0,8 mg/kg

[а] Въз основа на действителното телесно тегло, като се прилага подкожно.

[б] Дозата може да се приложи между 2 и 4 дни след предходната доза, и може да се приложи до 7 дни след предходната доза, за да отзвучат нежеланите реакции.

[в] Поддържайте минимален интервал от 6 дни между седмичните дози и минимален интервал от 12 дни между двуседмичните (на всеки 2 седмици) дози.

Пациентите трябва да се инструктират да останат в близост до лечебно заведение и да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS и ICANS в продължение на 48 часа след приложението на всички дози в рамките на фазата със стъпаловидно повишаване на дозата на TALVEY (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечение
Пациентите трябва да се лекуват с TALVEY до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Премедикация

Следните лекарствени продукти за премедикация трябва да се прилагат 1 до 3 часа преди всяка доза по време на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата на TALVEY, за да се намали риска от CRS (вж. точка 4.4).

- Кортикостероид (перорално или интравенозно дексаметазон 16 mg или еквивалент)
- Антихистамин (перорално или интравенозно дифенхидрамин 50 mg или еквивалент)
- Антипиретици (перорално или интравенозно парацетамол 650 до 1 000 mg или еквивалент)

Лекарствените продукти за премедикация трябва да се прилагат преди следващите дози при пациентите, които повтарят дозите в рамките на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата на TALVEY поради отлагане на дозата (вж. Таблица 2), или при пациенти, които са получили CRS (вж. Таблица 3).

Превенция на инфекция
Преди започване на лечение с TALVEY трябва да се обмисли профилактика с оглед превенция на инфекции според указанията на съответното лечебно заведение.

Отлагане на доза

Ако някоя доза TALVEY се отложи, терапията трябва да се поднови въз основа на препоръките, посочени в Таблица 2, като приложението веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици се възобнови съответно (вижте „Дозировка“ по-горе). Лекарствени продукти за премедикация трябва да се приложат преди подновяване приложението на TALVEY и пациентите трябва да бъдат съответно проследявани.

Таблица 2: Препоръки за подновяване на TALVEY след отлагане на доза

Схема на прилагане	**Последна приложена доза**	**Време от последната приложена доза**	**Препоръка за TALVEY***
Схема на прилагане веднъж седмично	0,01 mg/kg	Повече от 7 дни	Подновете с 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 до 28 дни	Повторете 0,06 mg/kg
		Повече от 28 дни	Подновете с 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 до 35 дни	Повторете 0,4 mg/kg
		36 до 56 дни	Подновете с 0,06 mg/kg
		Повече от 56 дни	Подновете с 0,01 mg/kg
Схема на прилагане веднъж на 2 седмици	0,01 mg/kg	Повече от 7 дни	Подновете с 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 до 28 дни	Повторете 0,06 mg/kg
		Повече от 28 дни	Подновете с 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 до 35 дни	Повторете 0,4 mg/kg
		36 до 56 дни	Подновете с 0,06 mg/kg
		Повече от 56 дни	Подновете с 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 до 35 дни	Повторете 0,8 mg/kg
		36 до 56 дни	Подновете с 0,4 mg/kg
		Повече от 56 дни	Подновете с 0,01 mg/kg

* Прилагайте лекарствени продукти за премедикация преди подновяване на лечението с TALVEY. След подновяване на TALVEY възобновете съответно седмичното или двуседмичното (на всеки 2 седмици) прилагане. (вж. точка 4.2).

Корекции по отношение на дозата при нежелани реакции
Отлагане на дозата може да се наложи за овладяване на прояви на токсичност, свързани с TALVEY (вж. точка 4.4). Вижте Таблица 2 за препоръки за подновяване на TALVEY след отлагане на доза.

Вижте Таблици 3 и 4 за препоръчителните действия за овладяване на CRS и ICANS. Вижте Таблица 6 за препоръчителните изменения на дозата при други нежелани реакции.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)
CRS трябва да се установи въз основа на клиничната картина (вж. точка 4.4). Други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония трябва да бъдат оценени и лекувани. Ако има съмнение за CRS, TALVEY трябва да се отложи до отзвучаване на CRS и да се лекува в съответствие с препоръките в Таблица 3. Трябва да се приложи поддържаща терапия за CRS, която може да включва интензивно лечение при тежък или животозастрашаващ CRS. Трябва да се обмисли извършването на лабораторни изследвания за проследяване за дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), проследяване на хематологичните показатели, както и белодробната, сърдечната, бъбречната и чернодробната функция.

Таблица 3: Препоръки за овладяване на CRS

Степен на CRS[а]	Действия с TALVEY	Тоцилизумаб[б]	Кортикостероиди[в]
Степен 1 Температура ≥ 38°C[г]	Отложете TALVEY до отзвучаване на CRS. Приложете лекарствен продукт за премедикация преди следващата доза TALVEY.	Може да се обмисли	Не е приложимо
Степен 2 Температура ≥ 38°C[г] с едно от следните: • Хипотония, повлияваща се от течности и не налагаща използване на вазопресори, или • Необходимост от нископоточна кислородна терапия чрез назална канюла[д] или безконтактно подаване на кислород	Отложете TALVEY до отзвучаване на CRS. Приложете лекарствени продукти за премедикация преди следващата доза TALVEY. Наблюдавайте пациента в продължение на 48 часа след следващата доза TALVEY. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебно заведение по време на наблюдението.	Приложете тоцилизумаб[в] 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се превишават 800 mg). При необходимост повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	Ако няма подобрение в рамките на 24 часа от започване на тоцилизумаб, приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на кортикостероида до достигане на степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.
Степен 3 Температура ≥ 38°C[г] с: • Хипотония, налагаща използване на един вазопресор със или без вазопресин, или • Необходимост от високопоточна кислородна терапия чрез назална канюла[д], маска за лице, маска без обратно вдишване или маска Venturi	<u>Продължителност < 48 часа</u> Както при степен 2. <u>Рецидив или продължителност ≥ 48 часа</u> Преустановете TALVEY трайно.	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg). При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	Ако няма подобрение, приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или дексаметазон (напр.10 mg интравенозно на всеки 6 часа). Продължете приложението на кортикостероидите до достигане на степен 1 или по-малка, след това намалявайте постепенно дозата в продължение на 3 дни.

Степен 4 Температура ≥ 38°C[г] с: • Хипотония, налагаща използване на множество вазопресори (с изключение на вазопресин), или • необходимост от кислородна терапия с положително налягане (напр. непрекъснато положително налягане в дихателните пътища [CPAP], двустепенно положително налягане в дихателните пътища [BiPAP], интубация и механична вентилация)	Преустановете TALVEY трайно.	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надхвърлят 800 mg). При нужда повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа, ако не се повлиява от интравенозни течности или повишаване на допълнителния кислород. Ограничете се до максимално 3 дози за 24-часов период; максимално общо 4 дози.	Както по-горе или приложете метилпреднизолон 1 000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни по преценка на лекаря. Ако няма подобрение или ако състоянието се влоши, обмислете за алтернативни имуносупресори.[в]

[а] Въз основа на степенуване на CRS съгласно ASTCT (Lee et al 2019).

[б] За подробности вижте кратката характеристика на тоцилизумаб.

[в] Лекувайте неповлияващия се CRS според указанията на лечебното заведение.

[г] Дължаща се на CRS. Невинаги може да се наблюдава повишена температура едновременно с хипотония или хипоксия, тъй като тя може да бъде маскирана от интервенции като приложение на антипиретици или антицитокинова терапия (напр. тоцилизумаб или кортикостероиди).

[д] Нископоточната кислородна терапия с назална канюла е ≤6 l/min, а високопоточната кислородна терапия с назална канюла е >6 l/min.

Неврологична токсичност, включително ICANS

При първи признаци на неврологична токсичност, включително ICANS, TALVEY трябва да се отложи и да се обмисли неврологична оценка. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. При тежък или животозастрашаващ ICANS трябва да се осигури поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи (вж. точка 4.4). Препоръките за овладяване на ICANS са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4: Препоръки за овладяване на ICANS

Степен на ICANS[а,б]	**Съпътстващ CRS**	**Без съпътстващ CRS**
Степен 1 ICE[в] скор 7-9 или потиснато ниво на съзнание[г]: събужда се спонтанно.	Овладяване на CRS според Таблица 3. Наблюдавайте за неврологични симптоми и обмислете консултация и оценка от невролог, по преценка на лекаря.	Наблюдавайте за неврологични симптоми и обмислете консултация с невролог и оценка по преценка на лекаря.
	Отложете TALVEY до отзвучаване на ICANS. Помислете за приложение на противогърчови лекарства без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.	

<table>
<tr><td rowspan="2">Степен 2

ICE[в] скор 3-6

или потиснато ниво на съзнание[г]: събужда се от глас.</td><td>Приложете тоцилизумаб според Таблица 3 за овладяване на CRS.

Ако няма подобрение след започване на тоцилизумаб, прилагайте дексаметазон[д] 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако пациентът вече не приема други кортикостероиди. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.</td><td>Прилагайте дексаметазон[д] 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до достигане до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Отложете TALVEY до отзвучаване на ICANS.

Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. При нужда помислете за консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка.

Наблюдавайте пациента в продължение на 48 часа след следващата доза TALVEY. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебно заведение по време на наблюдението.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Степен 3

ICE[в] скор 0-2
(Ако ICE скорът е 0, но пациентът е контактен (напр. буден с глобална афазия) и е в състояние да се извърши оценка)

или потиснато ниво на съзнание[г]: събужда се само от тактилен стимул,

или гърчове[г]:
• всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или
• неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отзвучават при интервенция,

или повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток при изследване с образна диагностика[г].</td><td>Приложете тоцилизумаб според Таблица 3 за овладяване на CRS.

Приложете дексаметазон[д] 10 mg интравенозно с първата доза тоцилизумаб и повтаряйте дозата на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.</td><td>Прилагайте дексаметазон[д] 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до достигане до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. При нужда помислете за консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка.

<u>Първа поява:</u>
Отложете TALVEY до отзвучаване на ICANS.

Наблюдавайте пациента в продължение на 48 часа след следващата доза TALVEY. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебно заведение по време на наблюдението.

<u>Рецидив:</u>
Преустановете TALVEY трайно.</td></tr>
</table>

Степен 4 ICE[в] скор 0 (Пациентът е неконтактен и не може да се извърши оценка на ICE) или потиснато ниво на съзнание[г]: • пациентът е неконтактен или са необходими енергични или многократни тактилни стимули, за да се събуди, или • ступор или кома, или гърчове[г]: • животозастрашаващ продължителен гърч (>5 минути) или • многократни клинични или неконвулсивни гърчове без връщане към изходно ниво между тях, или моторни находки[г] • дълбока фокална моторна слабост като хемипареза или парапареза, или повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток[г] с признаци/симптоми като: • дифузен мозъчен оток при изследване с образна диагностика или • децеребрационна или декортикационна поза или • пареза на VI черепномозъчен нерв или • оток на папилата или • триада на Cushing.	Приложете тоцилизумаб според Таблица 3 за овладяване на CRS. Приложете дексаметазон[д] 10 mg интравенозно и повтаряйте дозата на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата. Алтернативно, помислете за приложение на метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно с първата доза тоцилизумаб и продължете метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно за 2 или повече дни.	Прилагайте дексаметазон[д] 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отзвучаване до степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно дозата. Алтернативно, помислете за приложение на метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно за 3 дни; ако се подобри, след това лекувайте както по-горе.
	Преустановете TALVEY трайно. Помислете за приложение на неседиращи противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. При нужда помислете за консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка. В случай на повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток при лечението следвайте указанията на лечебното заведение.	

[а] Лечението се определя от най-тежкото събитие, което не се дължи на някаква друга причина.

[б] Степенуване на CRS съгласно ASTCT 2019.

[в] Ако пациентът реагира и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), оценете: **ориентация** (ориентиран за година, месец, град, болница = 4 точки); **наименование** (наименува 3 предмета, напр. посочете часовник, писалка, копче = 3 точки); **следване на команди** (напр. "покажи ми 2 пръста" или "затвори очите си и покажи езика си" = 1 точка); **писане** (способност да напише стандартно изречение = 1 точка) и **внимание** (броене обратно от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не реагира и не може да се извърши оценка за ICE (степен 4 ICANS) = 0 точки.

[г] Не се дължи на някаква друга причина.

[д] Навсякъде, където е посочено приложение на дексаметазон, се касае за дексаметазон или еквивалент

Таблица 5: Препоръки за овладяване на неврологична токсичност (с изключение на ICANS)

Нежелана реакция	Тежест[а]	Действия
Неврологична токсичност[а] (с	Степен 1	• Отложете TALVEY докато симптомите на невроло гичната токсичност отзвучат или се стабилизират.[б]

изключение на ICANS)	Степен 2 Степен 3 (първа поява)	• Отложете TALVEY докато симптомите на неврологичната токсичност се подобрят до степен 1 или по-ниска.[б] • Приложете поддържаща терапия.
	Степен 3 (рецидив) Степен 4	• Спрете TALVEY трайно. • Приложете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи.

[a] Въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), версия 4.03.

[б] Вижте Таблица 2 за препоръки относно подновяването на приложението на TALVEY след отлагане на дозата.

Други нежелани реакции

Препоръчителните изменения на дозата при други нежелани реакции са дадени в Таблица 6.

Таблица 6: Препоръчителни изменения на дозата при други нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест	Изменение на дозата
Сериозни инфекции (вж. точка 4.4)	Всички степени	• Не прилагайте схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата TALVEY при пациенти с активна инфекция. • Отложете TALVEY във фазата на стъпаловидно повишаване на дозата до отзвучаване на инфекцията.
	Степен 3-4	• Отложете TALVEY по време на фазата на лечение до подобряване на инфекцията до степен 2 или по-ниска.
Цитопении (вж. точка 4.4)	Абсолютен брой неутрофили под 0.5×10^9/l	• Отложете TALVEY, докато абсолютният брой неутрофили стане 0.5×10^9/l или по-висок.
	Фебрилна неутропения	• Отложете TALVEY, докато абсолютният брой неутрофили стане 1.0×10^9/l или по-висок, и повишената температура отзвучи.
	Хемоглобин под 8 g/dl	• Отложете TALVEY, докато стойностите на хемоглобина достигнат 8 g/dl или по-високи.
	Брой тромбоцити под 25 000/µl Брой тромбоцити между 25 000/µl и 50 000/µl с кървене	• Отложете TALVEY, докато броят на тромбоцитите стане 25 000/µl или по-висок, и липсват данни за кървене.
Орална токсичност, включително загуба на тегло (вж. точка 4.4)	Токсичност, неповлияваща се от поддържащи грижи	Прекъснете TALVEY до стабилизиране или подобрение и обмислете възможността за подновяване на лечението по променена схема, както следва: • Ако настоящата доза е 0,4 mg/kg всяка седмица, променете на 0,4 mg/kg на всеки две седмици • Ако настоящата доза е 0,8 mg/kg на всеки две седмици, променете на 0,8 mg/kg на всеки четири седмици
Кожни реакции, включително нарушения на ноктите (вж. точка 4.4)	Степен 3-4	• Отложете TALVEY, докато нежеланата реакция се подобри до степен 1 или до изходното ниво.
Други нехематологични нежелани реакции[a] (вж. точка 4.8)	Степен 3-4	• Отложете TALVEY, докато нежеланата реакция се подобри до степен 1 или до изходното ниво.

[a] Въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI-CTCAE), версия 4.03.

Специални популации

Педиатрична популация
Няма съответна употреба на TALVEY в педиатричната популация за лечение на мултиплен миелом.

Старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Има ограничени данни или липсват данни при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Начин на приложение

TALVEY е за подкожно приложение.

Необходимият обем TALVEY трябва да се инжектира в подкожната тъкан на корема (предпочитано място за инжектиране). Алтернативно, TALVEY може да се инжектира в подкожната тъкан на други места (напр. в бедрото). Ако са необходими няколко инжекции TALVEY, те трябва да се поставят на разстояние най-малко 2 cm една от друга.

TALVEY не трябва да се инжектира в участъци с татуировки или белези или такива, където кожата е зачервена, насинена, чувствителна, уплътнена или е с нарушена цялост.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

CRS, включително животозастрашаващи или реакции с летален изход, може да възникне при пациенти, получаващи TALVEY (вж. точка 4.8). Клиничните признаци и симптоми на CRS може да включват, но без да се ограничават до пирексия, хипотония, студени тръпки, хипоксия, главоболие, тахикардия и повишени трансаминази. Потенциално животозастрашаващи усложнения на CRS може да включват сърдечна дисфункция, остър респираторен дистрес синдром, неврологична токсичност, бъбречна и/или чернодробна недостатъчност и дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК).

Лечението с TALVEY трябва да се започне с фаза на стъпаловидно повишаване на дозата, като преди всяка доза от тази фаза на прилагане на TALVEY трябва да се прилагат лекарствени продукти за премедикация (кортикостероиди, антихистамини и антипиретици) за намаляване

на риска от CRS. След приложението пациентите трябва да се наблюдават съответно. На пациенти, които са получили CRS след предходната доза TALVEY, преди следващата доза трябва да се приложат лекарствени продукти за премедикация (вж. точка 4.2).

Участниците, които са получили CRS степен 3 или по-висока при предходна терапия за пренасочване на Т-клетките, са изключени от клиничните проучвания. Не може да се изключи, че предишен тежък CRS при Т-клетъчна терапия с химерен антигенен рецептор (CAR) или други ангажиращи Т-клетките средства може да повлияе на безопасността на TALVEY. Потенциалните ползи от лечението трябва да бъдат внимателно претеглени спрямо риска от неврологични събития и TALVEY трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци или симптоми на CRS. При първи признак на CRS пациентите трябва да се оценят незабавно за хоспитализация и трябва да се започне лечение с поддържащи грижи, тоцилизумаб и/или кортикостероиди въз основа на тежестта. Употребата на миелоидни растежни фактори, особено гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), трябва да се избягва по време на CRS. Лечението с TALVEY трябва да се отложи до отзвучаване на CRS (вж. точка 4.2).

Неврологична токсичност, включително ICANS

Сериозни или животозастрашаващи прояви на неврологична токсичност, включително ICANS, може да възникнат след лечение с TALVEY (вж. точка 4.8).

ICANS, включително реакции с летален изход, са настъпили след лечение с TALVEY. Появата на ICANS може да бъде едновременно с CRS, след отзвучаване на CRS или при отсъствие на CRS. Клиничните признаци и симптоми на ICANS може да включват, но не се ограничават до състояние на обърканост, понижено ниво на съзнание, дезориентация, сомнолентност, летаргия и брадифрения.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на неврологична токсичност и да се лекуват незабавно. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска помощ при поява на признаци или симптоми на неврологична токсичност, включително ICANS. При първи признак на неврологична токсичност, включително ICANS, пациентите трябва незабавно да се оценяват и да се осигурят поддържащи грижи според степента на тежест. Пациентите, които са получили ICANS степен 2 или по-висока, трябва да се инструктират да останат в близост до лечебно заведение и да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми в продължение на 48 часа след следващата доза TALVEY.

При поява на ICANS и други прояви на неврологична токсичност лечението с TALVEY трябва да се отложи или преустанови в съответствие със степента на тежест, като се следват препоръките за овладяването им, както е показано в Таблица 4 (вж. точка 4.2).

Няма данни за употребата на талкветамаб при пациенти със засягане на ЦНС от миелом или други клинично значими патологии на ЦНС в резултат на изключването им от проучването поради потенциалния риск от ICANS.

Поради потенциал за възникване на ICANS пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват шофиране или работа с машини по време на фазата със стъпаловидно повишаване на дозата и в продължение на 48 часа след завършването ѝ, както и в случай на нова поява на неврологични симптоми, до отзвучаването им (вж. точка 4.7).

Овладяване на неврологичната токсичност
При първи признаци на неврологична токсичност, включително ICANS, трябва да се има предвид неврологична оценка. Трябва да се изключат други причини за неврологичните симптоми. Приложението на TALVEY трябва да се отложи до отзвучаване на нежеланата

реакция (вж. Таблица 4). При тежка или животозастрашаваща неврологична токсичност трябва да се осигурят интензивни грижи и поддържаща терапия.

Орална токсичност

Орална токсичност, включително дисгеузия, сухота в устата, дисфагия и стоматит, се появява много често след лечение с TALVEY (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на орална токсичност. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ при поява на признаци или симптоми на орална токсичност и да им се осигурят поддържащи грижи. Поддържащите грижи може да включват средства за стимулиране на саливацията, стероидни средства за промиване на устата или консултация с диетолог. Лечението с TALVEY трябва да се прекъсне или да се обмисли по-рядко прилагане (вж. точка 4.2).

С течение на времето може да настъпи осезаема загуба на тегло (вж. точка 4.8). Промяната в теглото трябва да се проследява редовно по време на терапията. Клинично значимата загуба на тегло трябва да бъде допълнително оценена. Лечението с TALVEY трябва да се прекъсне или да се обмисли по-рядко прилагане (вж. точка 4.2).

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции, включително животозастрашаващи или летални инфекции се съобщават при пациенти, получаващи TALVEY (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция преди и по време на лечение с TALVEY, и да се лекуват по подходящ начин. Профилактични антимикробни средства трябва да се прилагат в съответствие с местните указания. TALVEY не трябва да се прилага при пациенти с активна сериозна инфекция. TALVEY трябва да се отложи както е указано (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи наличие на инфекция.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се съобщава при пациенти, получаващи TALVEY (вж. точка 4.8). Нивата на имуноглобулините трябва да се проследяват по време на лечение с TALVEY. Интравенозна или подкожна терапия с имуноглобулини е използвана за лечение на пациентите с хипогамаглобулинемия. Пациентите трябва да се лекуват в съответствие с указанията на лечебното заведение, включително предпазни мерки срещу инфекция, антибиотична или антивирусна профилактика, и приложение на заместителна терапия с имуноглобулини.

Цитопении

При пациенти, получавали TALVEY, са наблюдавани свързани с лечението неутропения степен 3 или 4, фебрилна неутропения и тромбоцитопения. По-голямата част от цитопенииите възникват през първите 8 до 10 седмици. Пълна кръвна картина трябва да се проследява в началото и периодично по време на лечението. Трябва да се осигурят поддържащи грижи съгласно указанията на местното лечебно заведение.
Пациентите с неутропения трябва да се наблюдават за признаци на инфекция. При необходимост лечението с TALVEY трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.2).

Кожни реакции

TALVEY може да предизвика кожни реакции, включително обрив, еритем, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, както и нарушения на ноктите (вж. точка 4.8). Кожните реакции, включително развитието на обрива, трябва да се наблюдават за осигуряване на интервенция на ранен етап и лечение с кортикостероиди. При степен 3 или по-висока, или

влошаване на обриви степен 1 или 2 трябва да се прилагат и перорални стероиди. При кожни реакции, които не са свързани с обриви, може да се обмисли промяна на дозата (вж. Таблица 5). При кожни реакции и нарушения на ноктите TALVEY трябва да се спре в зависимост от тежестта и да се следват указанията на лечебното заведение (вж. точка 4.2).

Ваксини

Имунният отговор към ваксини може да бъде намален при приложение на TALVEY. Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с TALVEY не е проучвана. Ваксиниране с живи вирусни ваксини не се препоръчва в продължение на най-малко 4 седмици преди началото на лечението, по време на лечението и поне 4 седмици след него.
За неочаквана експозиция по време на бременност вижте точка 4.6.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Преди започване на лечение с TALVEY при жени с детероден потенциал трябва да се провери статуса по отношение на бременност. Жените с репродуктивен потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза TALVEY (вж. точка 4.6).

Помощни вещества

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 20
Това лекарство съдържа 0,4 mg/ml полисорбат 20. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Талкветамаб предизвиква освобождаване на цитокини (вж. точка 5.1), които могат да потиснат активността на цитохром P450 (CYP) ензимите, като потенциално това води до повишена експозиция на субстратите на CYP. Най-висок риск от лекарствено взаимодействие се очаква да възникне от началото на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата на талкветамаб до 9 дни след първата терапевтична доза, както и по време на и след CRS (вж. точка 4.4). Наблюдавайте за токсичност или концентрациите на лекарствени продукти, субстрати на CYP (напр. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), при които минимални промени в концентрацията могат да доведат до сериозни нежелани реакции. Дозата на съпътстващите лекарства, които са субстрати на CYP (напр. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), трябва да се коригира при необходимост.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Преди започване на лечение с TALVEY при жени с детероден потенциал трябва да се провери статуса по отношение на бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза TALVEY.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на TALVEY при бременни жени или данни при животни за оценка на риска, свързан с TALVEY, при бременност. Известно е, че IgG преминават през плацентата при хора след първия триместър на бременността. Поради това талкветамаб има потенциал да се предава от майката на развиващия се фетус. Ефектите на TALVEY върху развиващия се фетус са неизвестни. TALVEY не се препоръчва при бременни жени или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Ако TALVEY се прилага по време на бременност, може да се очаква намален имунен отговор към ваксините при новородените. Следователно ваксинациите на новородените с живи ваксини, като например БЦЖ ваксина, трябва да се отложат до 4 седмици.

Кърмене

Не е известно дали талкветамаб се екскретира в кърмата Тъй като потенциалът на TALVEY за сериозни нежелани реакции при кърмачета не е известен, пациентките не трябва да кърмят по време на лечението с TALVEY и в продължение на поне 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на талкветамаб върху фертилитета. В проучвания при животни не са оценявани ефектите на талкветамаб върху фертилитета при мъжките и женските животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TALVEY повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за ICANS пациентите, получаващи TALVEY, са изложени на риск от потиснато ниво на съзнание (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват шофиране и работа с машини по време на и в продължение на 48 часа след завършването на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата (вж. точка 4.2), както и в случай на нова поява на неврологични симптоми, до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са CRS (77%), дисгеузия (72%), хипогамаглобулинемия (67%), нарушение на ноктите (56%), мускулно-скелетни болки (48%), анемия (47%), умора (43%), намалено тегло (40%), обрив (39%), кожно заболяване (37%), сухота в устата (36%), неутропения (35%), пирексия (33%), ксероза (32%), тромбоцитопения (30%), инфекция на горните дихателни пътища (29%), лимфопения (27%), дисфагия (24%), диария (25%), сърбеж (23%), кашлица (23%), болка (22%), намален апетит (22%) и главоболие (20%).

Сериозните нежелани реакции, съобщени при пациентите, включват CRS (13%), пирексия (5%), ICANS (3,8%), сепсис (3,8%), COVID-19 (3,2%), бактериална инфекция (2,4%), пневмония (2,4%), вирусна инфекция (2,4%), неутропения (2,1%) и болка (2,1%).

Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са ICANS (1,1%) и намалено тегло (0,9%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността на TALVEY е оценена при 339 възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, включително пациенти, лекувани с TALVEY при препоръчителната схема на прилагане със или без предшестваща терапия с пренасочване на Т-

клетките в MonumenTAL-1. Медианата на продължителността на лечението е 7,4 (диапазон: 0,0 до 32,9) месеца.

В Таблица 7 са обобщени нежеланите реакции, съобщени при пациенти, които получават TALVEY. Данните за безопасността на TALVEY са оценени и в популацията на всички лекувани (N=501), като не са установени допълнителни нежелани реакции.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 7: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с TALVEY в MonumenTAL-1 (N=339)

Системо-органен клас Нежелана реакция	**Категория по честота**	**Всяка степен (%)**	**Степен 3 или 4 (%)**
Инфекции и инфестации			
Бактериална инфекция[*]	Много чести	40 (12%)	11 (3,2%)
Микотична инфекция[*]	Много чести	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19[*#]	Много чести	63 (19%)	10 (2,9%)
Инфекция на горните дихателни пътища[*]	Много чести	98 (29%)	7 (2,1%)
Сепсис[*#]	Чести	15 (4,4%)	14 (4,.1%)
Пневмония[*]	Чести	23 (7%)	11 (3,2%)
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Неутропения[*]	Много чести	120 (35%)	104 (31%)
Анемия[*]	Много чести	158 (47%)	99 (29%)
Тромбоцитопения	Много чести	101 (30%)	71 (21%)
Лимфопения	Много чести	91 (27%)	83 (25%)
Левкопения	Много чести	62 (18%)	38 (11%)
Фебрилна неутропения	Чести	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Нарушения на имунната система			
Синдром на освобождаване на цитокини	Много чести	260 (77%)	5 (1,5%)
Хипогамаглобулинемия[2]	Много чести	227 (67%)	0
Нарушения на метаболизма и храненето			
Намален апетит	Много чести	76 (22%)	4 (1,2%)
Хипокалиемия	Много чести	55 (16%)	12 (3,5%)
Хипофосфатемия[*]	Много чести	49 (15%)	21 (6%)
Хипомагнезиемия	Много чести	35 (11%)	0
Нарушения на нервната система			
Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки[*]	Много чести	26 (10%)	6 (2,3%)
Енцефалопатия[3]	Много чести	36 (11%)	0
Главоболие[*]	Много чести	69 (20%)	2 (0,6%)
Моторна дисфункция[4]	Много чести	38 (11%)	2 (0,6%)
Замаяност[*]	Много чести	42 (12%)	8 (2,4%)
Сензорна невропатия[5]	Много чести	34 (10%)	0
Атаксия	Нечести	1 (0,3%)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Кашлица[*]	Много чести	78 (23%)	0
Диспнея[6#]	Много чести	39 (12%)	5 (1,5%)
Стомашно-чревни нарушения			
Дисгеузия[‡7]	Много чести	245 (72%)	0
Сухота в устата[‡]	Много чести	122 (36%)	0
Дисфагия	Много чести	82 (24%)	3 (0,9%)
Диария	Много чести	84 (25%)	4 (1,2%)
Стоматит[8]	Много чести	67 (20%)	4 (1,2%)

Гадене	Много чести	64 (19%)	0
Запек	Много чести	61 (18%)	0
Орална болка*	Много чести	42 (12%)	0
Коремна болка[*]	Много чести	35 (10%)	1 (0,3%)
Повръщане	Много чести	34 (10%)	2 (0,6%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив[*]	Много чести	132 (39%)	12 (3,5%)
Нарушение на кожата[*]	Много чести	124 (37%)	0
Ксероза[9]	Много чести	109 (32%)	0
Сърбеж	Много чести	79 (23%)	1 (0,3%)
Нарушение на нокти[*]	Много чести	191 (56%)	0
Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Чести	31 (9)	0
Алопеция	Чести	30 (9%)	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулно-скелетна болка[*]	Много чести	164 (48%)	12 (3,5%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора[*]	Много чести	147 (43%)	12 (3,5%)
Намалено тегло	Много чести	134 (40%)	11 (3,2%)
Пирексия[*]	Много чести	113 (33%)	6 (1,8%)
Болка[*]	Много чести	76 (22%)	7 (2,1%)
Оток[10]	Много чести	59 (17%)	0
Реакция на мястото на инжектиране[11]	Много чести	45 (13%)	0
Студени тръпки	Много чести	39 (12%)	1 (0,3%)
Намалени стойности на фибриноген	Много чести	52 (15%)	12 (3,5%)
Удължено aPTT	Много чести	49 (15%)	0
Повишение на трансаминазите[12]	Много чести	48 (14%)	12 (3,5%)
Повишено INR	Много чести	47 (14%)	1 (0,3%)
Повишена гама глутамилтрансфераза	Много чести	36 (11%)	16 (4,7%)

Нежеланите реакции са кодирани при използване на MedDRA версия 24.0.

‡ В CTCAE v4.03 максималната степен на токсичност за дисгеузия е 2, максималната степен на токсичност за сухота в устата е 3.

* Групиран термин

\# Включен/и летален(ни) изход(и)

1 Кръвоизливът включва кръвоизлив в конюнктивите, епистаксис, хематом, хематурия, кръвоизлив в долните отдели на стомашно-чревния тракт, периорбитален кръвоизлив, петехии, ректален кръвоизлив, субдурален хематом и вагинален кръвоизлив.

2 Хипогамаглобулинемия включва хипогамаглобулинемия и/или пациенти с лабораторни нива на IgG под 500 mg/dl след лечение с талкветамаб.

3 Енцефалопатията включва ажитация, амнезия, афазия, брадифрения, състояние на обърканост, делир, дезориентация, енцефалопатия, халюцинация, летаргия, разстройство на паметта, безпокойство, нарушение на съня и сънливост.

4 Моторната дисфункция включва дисграфия, дисфония, нарушение на походката, мускулни спазми, мускулна слабост и тремор.

5 Сензорната невропатия включва дизестезия, хипоестезия, орална хипоестезия, невралгия, периферна сензорна невропатия, ишиас и вестибуларен невронит.

6 Диспнея включва остра дихателна недостатъчност, диспнея, диспнея при усилие, дихателна недостатъчност и тахипнея.

7 Дисгеузията включва агеузия, дисгеузия, хипогеузия и нарушение на вкуса.

8 Стоматит включва хейлит, глосит, глосодиния, разязвяване на устата, орален дискомфорт, еритем на устната лигавица, орална болка, стоматит, подут език, дискомфорт на езика, еритем на езика, оток на езика и разязвяване на езика.

9 Ксерозата включва сухота в очите, сухота на кожата и ксероза.

10 Оток включва задръжка на течности, оток на венците, хиперволемия, оток на ставите, оток на устните, оток, периферен оток, периорбитален оток, периферен оток и подуване.

11 Реакция на мястото на инжектиране включва дискомфорт на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране, плака на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране и реакция на мястото на инжектиране.

12 Повишаването на трансаминазите включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза и повишени трансаминази.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини
В MonumenTAL-1 (N=339) CRS се наблюдава при 77% от пациентите. Повечето събития са степен 1 или 2, като степен 3 се наблюдава при 1,5% от пациентите. Тридесет и един процента (31%) от пациентите имат повече от едно събитие, свързано с CRS. Повечето събития възникват по време на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата след доза 0,01 mg/kg (29%), доза 0,06 mg/kg (44%), доза 0,3 mg/kg (за пациенти, които са получавали двуседмична [на всеки 2 седмици] доза; 33%) или началната терапевтична доза (0,4 mg/kg [30%] или 0,8 mg/kg [12%]). По-малко от 4% от събитията, свързани с CRS, настъпват от седмица 5 нататък; всички събития са степен 1. Медианата на времето до появата на CRS е 27 часа от последната доза, 91% от събитията настъпват в рамките на 48 часа от последната доза, а медианата на продължителността е 17 часа. Тоцилизумаб, кортикостероиди и тоцилизумаб в комбинация с кортикостероиди са използвани за лечение на CRS при съответно 39%, 5% и 3,5% от случаите на CRS. Клиничните признаци и симптоми на CRS може да включват, но не се ограничават до пирексия (76%), хипотония (15%), студени тръпки (12%), хипоксия (7%), главоболие (4,7%), тахикардия (5%) и повишени трансаминази (аспартат аминотрансфераза [1,5%] и аланин аминотрансфераза [0,9%]).

Неврологична токсичност
В MonumenTAL-1 (N=339) събития на неврологична токсичност се съобщават при 29% от пациентите, получаващи TALVEY. Събитията на неврологична токсичност са степен 1 (17%), степен 2 (11%), степен 3 (2,3%) или степен 4 (0,3%). Най-често съобщаваното събитие на неврологична токсичност е главоболие (9%).

ICANS се съобщава само във Фаза 2 в MonumenTAL-1. От 265 пациенти във Фаза 2 ICANS възниква при 9,8% (n=26) от пациентите. Повечето събития са степен 1 или 2, като степен 3 и 4 се наблюдава при 2,3% от пациентите. Най-често съобщаваните клинични прояви на ICANS са състояние на объркване (3,8%), дезориентация (1,9%), сомнолентност (1,9%) и понижено ниво на съзнание (1,9%). Шестдесет и осем процента (68%) са получили едновременно CRS (по време на или в рамките на 7 дни след отзвучаване на CRS). При три процента (3%) от пациентите се наблюдава повече от едно събитие на ICANS. Освен това, в MonumenTAL-1 се съобщава едно събитие с летален изход с ICANS. Повечето пациенти са получили ICANS по време на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата след доза 0,01 mg/kg, доза 0,06 mg/kg или началната терапевтична доза (0,4 mg/kg и 0,8 mg/kg) (по 3% всяка). Медианата на времето до началото на ICANS е 28 часа от последната доза, 68% от събитията са започнали в рамките на 48 часа от последната доза, 32% от събитията са започнали след 48 часа, а медианата на продължителността на ICANS е 9 часа.

Орална токсичност
In MonumenTAL-1 (N=339) 78% от пациентите имат събития от степен 1 или 2, като събития от степен 3 възникват при 2% от пациентите. Събитията на орална токсичност включват съобщения за дисгеузия, сухота в устата, дисфагия и стоматит.

Сериозни инфекции
В MonumenTAL-1 (N=339), инфекции от степен 3 или степен 4 възникват при 19% от пациентите; инфекции с летален изход възникват при 1,5% от пациентите - COVID-19 пневмония, микотичен сепсис, инфекция и септичен шок. Най-често съобщаваната (≥ 2%) инфекция степен 3 или 4 е пневмония. Фебрилна неутропения се наблюдава при 1% от пациентите, като при 1,2% се наблюдава сериозна фебрилна неутропения. Вижте точка 4.4 за указания за наблюдение и лечение.

Хипогамаглобулинемия
Стойности на IgG след изходното ниво под 500 mg/dl, съответстващи на хипогамаглобулинемия, се съобщават при 64% от пациентите, лекувани с талкветамаб при схема на лечение 0,4 mg/kg седмично, при 66% от пациентите при схема на лечение 0,8 mg/kg

на две седмици и при 71% от пациентите с предшестваща терапия с пренасочване на Т-клетките (вж. точка 4.4).

Кожни реакции
В MonumenTAL-1 (N=339) повечето случаи на обрив са степен 1 или 2, като степен 3 се наблюдава при 3,5% от пациентите. Медианата на времето до появата на обрива от първата терапевтична доза е 22 дни. По-голямата част от кожните токсични реакции, които не са свързани с обрив, са степен 1 или 2, като сърбеж степен 3 се наблюдава при 0,3 % от пациентите. Нарушенията на ноктите се наблюдават при 56% от пациентите и са степен 1 или 2. Вижте точка 4.4 за указания за лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Максималната поносима доза талкветамаб не е определена. В клинични проучвания са прилагани дози до 1,2 mg/kg веднъж на всеки 2 седмици и 1,6 mg/kg всеки месец.

Лечение

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции, като незабавно трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други моноклонални антитела и лекарствени конюгати на антитела, АТС код: L01FX29

Механизъм на действие

Талкветамаб е имуноглобулин G4 пролин, аланин, аланин (IgG4 PAA) биспецифично антитяло, насочено срещу GPRC5D и CD3 рецептора върху Т клетките.

Талкветамаб стимулира повишена цитотоксичност, медиирана от Т-клетките, чрез привличане на CD3-експресиращи Т-клетки към GPRC5D-експресиращи клетки. Това води до активиране на Т-клетките и предизвиква последващо лизиране на GPRC5D-експресиращите клетки, медиирано от секретирания перфорин и различни гранзими, съхранявани в секреторните везикули на цитотоксичните Т-клетки. Въз основа на експресията на GPRC5D върху плазмени клетки с минимална до липсваща експресия, открита върху В клетките и В клетъчните прекурсори, талкветамаб се насочва по-специално към клетките на мултипления миелом.

Фармакодинамични ефекти

В рамките на първия месец от лечението с талкветамаб се наблюдава активиране и преразпределение на Т-клетките и индукция на серумни цитокини.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на монотерапия с TALVEY е оценена при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом в открито, многоцентрово проучване с едно рамо, MonumenTAL-1. В проучването са включени пациенти с най-малко три предходни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло. От проучването са изключени пациенти, които са получили терапия с пренасочване на Т-клетки в рамките на 3 месеца, предшестващ CRS степен 3 или по-висока, свързан с някаква терапия с пренасочване на Т-клетки, алогенна трансплантация на стволови клетки в рамките на последните 6 месеца, автоложна трансплантация на стволови клетки в рамките на 3 месеца, инсулт или гърч в рамките на последните 6 месеца, засягане на ЦНС или клинични признаци на менингеално засягане при мултиплен миелом, плазменоклетъчна левкемия, POEMS синдром, първична лековерижна амилоидоза, активно автоимунно заболяване или анамнеза за документирано такова заболяване с изключение на витилиго, отшумял атопичен дерматит в детска възраст и предходна болест на Grave, която е еутиреоидна въз основа на клиничните симптоми и лабораторните изследвания.
Пациентите получават TALVEY 0,4 mg/kg подкожно веднъж седмично след две стъпаловидно повишаващи се дози (0,01 и 0,06 mg/kg) през първата седмица от терапията или TALVEY 0,8 mg/kg подкожно на всеки 2 седмици след три стъпаловидно повишаващи се дози (0,01, 0,06 и 0,3 mg/kg) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите са хоспитализирани за наблюдение в продължение на поне 48 часа след всяка доза TALVEY по време на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата.

При 143 пациенти, лекувани с TALVEY 0,4 mg/kg седмично, без експозиция на предходна терапия с пренасочване на Т-клетките, медианата на възрастта е 67 (диапазон: 46 до 86) години, 55% са мъже, 90% са бели, а 8% са чернокожи или афроамериканци. Пациентите са получили средно 5 (диапазон: 2 до 13) предишни терапии, а 78% от пациентите преди това са получили автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Деветдесет и четири процента (94%) от пациентите са рефрактерни към последната си терапия, а 74% са рефрактерни към ПИ, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло. От 132 пациенти, за които има налични изходни цитогенетични данни, високорискови цитогенетични фактори (наличие на t(4:14), t(14:16) и/или del(17p)) са налице при 31% от пациентите. Двадесет и три процента (23%) от пациентите имат екстрамедуларни плазмоцитоми.

При 145 пациенти, лекувани с TALVEY 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици, без експозиция на предходна терапия с пренасочване на Т-клетките, средната възраст е 67 години (диапазон: 38 до 84 години), 57% са мъже, 86% са бели, а 6% са чернокожи или афроамериканци. Пациентите са получили средно 5 (диапазон: 2 до 17) предишни терапии, а 79% от пациентите са получили преди това автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Деветдесет и четири процента (94 %) от пациентите са рефрактерни към последната си терапия, а 69 % са рефрактерни към протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло. От 128-те пациенти, за които са налични изходни цитогенетични данни, високорискови цитогенетични фактори (наличие на t(4:14), t(14:16) и/или del(17p)) са налице при 29% от пациентите. Двадесет и шест процента (26%) от пациентите имат екстрамедуларни плазмоцитоми.

Резултатите за ефикасност се основават на честота на общ отговор, определена според оценка на Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC) при използване на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). Медианата на продължителността на проследяване на пациентите, получаващи TALVEY 0,4 mg/kg седмично, е 18,8 месеца; приблизително 51,5% от повлиялите се поддържат отговор в продължение на поне 9 месеца.

Таблица 8: Резултати за ефикасност в MMY1001 (MonumenTAL-1) при пациенти, получаващи TALVEY 0,4 mg/kg седмично

	0,4 mg/kg седмично[a] (N=143)
Честота на общ отговор (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
95% CI (%)	(66,1; 81,1)
Строг пълен отговор (sCR)	23,8%
Пълен отговор (CR)	9,8%
Много добър частичен отговор (VGPR)	25,9%
Частичен отговор (PR)	14,7%
Продължителност на отговора (DOR)	
Брой респондери	106
Медиана на DOR (95% CI) (месеци)	9,5 (6,7; 13,3)
Време до първи отговор	
Брой респондери	106
Медиана (диапазон) (месеци)	1,2 (0,2; 10,9)
Честота на негативно MRD[a,]	
Честота на отрицателно MRD[б] при всички лекувани пациенти	44 (30,8%)
95% CI (%)	(23,3; 39,0)
Честота на отрицателно MRD при пациентите, постигнали CR или sCR, n (%)	
Брой пациенти с CR или по-добър	N=48
Честота на отрицателно MRD, n (%)	26 (54,2%)
95% CI (%)	(39,2; 68,6)

CI=доверителен интервал; MRD=минимално остатъчно заболяване;

[a] Честотата на отрицателно MRD е определена като процент участници, достигнали отрицателен MRD статус (при 10^{-5}) във всяка времева точка след началната доза и преди прогресиращо заболяване (PD) или последваща антимиеломна терапия.

[б] Разглеждат се само оценки на MRD (10^{-5} праг на изследване) в рамките на 3 месеца от достигане на CR/sCR до смърт/прогресия/последваща терапия (единствено).

Медианата на продължителността на проследяването на пациентите, получаващи TALVEY 0,8 mg/kg на две седмици, е 12,7 месеца; приблизително 76,3 % от повлиялите се поддържат отговор в продължение на поне 9 месеца.

Таблица 9: Резултати за ефикасност в MMY1001 (MonumenTAL-1) при пациенти, получаващи TALVEY 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици

	0,8 mg/kg на всеки 2 седмици)[a] (N=145)
Честота на общ отговор (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
95% CI (%)	(63,7; 78,9)
Строг пълен отговор (sCR)	29,7%
Пълен отговор (CR)	9,0%
Много добър частичен отговор (VGPR)	22,1%
Частичен отговор (PR)	11,0%
Продължителност на отговора (DOR)	
Брой респондери	104
Медиана на DOR (95% CI) (месеци)	NE (13,0; NE)
Време до първи отговор	
Брой респондери	104
Медиана (диапазон) (месеци)	1,3 (0,2; 9,2)
Честота на негативно MRD[a,]	
Честота на негативно MRD при всички лекувани пациенти, n (%)	43 (29,7%)
95% CI (%)	(22,4; 37,8)
Честота на негативно MRD[б] при пациентите, постигнали CR или sCR	
Брой пациенти с CR или по-добър	N=56
Честота на негативно MRD, n (%)	24 (42,9%)

95% CI (%)	(29,7; 56,8)

CI=доверителен интервал; MRD=минимално остатъчно заболяване; NE=не може да се оцени

[а] Честотата на негативно MRD е определена като процент участници, достигнали негативен MRD статус (при 10^{-5}) във всяка времева точка след началната доза и преди прогресиращо заболяване (PD) или последваща антимиеломна терапия.

[б] Разглеждат се само оценки на MRD (10^{-5} праг на изследване) в рамките на 3 месеца от достигане на CR/sCR до смърт/прогресия/последваща терапия (единствено).

Резултатите за ORR съответстват в предварително определените подгрупи, включително броя на предходните линии на терапия, рефрактерността към предходна терапия и цитогенетичния риск на изходно ниво.

Имуногенност

В MonumenTAL-1 363 пациенти, лекувани с монотерапия с талкветамаб подкожно в доза 0,4 mg/kg седмично или 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици със или без предходна терапия с пренасочване на Т клетките, са оценени за антитела срещу талкветамаб. След лечение с 0,4 mg/kg седмично или 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици, 130 от 363 пациенти (35,8%) са развили антитела срещу талкветамаб. Честотата на появата на неутрализиращи антитела срещу талкветамаб по време на лечението е 18,2% (66/363).
Няма клинично значимо влияние на антителата срещу талкветамаб върху фармакокинетиката, безопасността или ефективността на талкветамаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TALVEY във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.
Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Доза от 0,4 mg/kg седмично

Талкветамаб показва приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика след подкожно приложение в дозовия диапазон от 0,005 до 0,8 mg/kg седмично (0,0125 до 2 пъти препоръчителната доза 0,4 mg/kg седмично). Средният коефициент на кумулиране между 1-та и 7-та седмична доза на талкветамаб 0,4 mg/kg е 3,9 и 4,5 пъти съответно за C_{max} и AUC_{tau}.

Фармакокинетичните показатели на талкветамаб след 1-вата и 7-мата препоръчителна седмична доза 0,4 mg/kg са показани в Таблица 10.

Таблица 10: Фармакокинетични показатели на талкветамаб след първата и седмата препоръчителна седмична доза (0,4 mg/kg) при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом в MonumenTAL-1

Фармакокинетични показатели	**1-ва доза 0,4 mg/kg**	**7-ма доза 0,4 mg/kg**
T_{max} (дни)	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} = Време до достигане на C_{max}; C_{max} = Максимална наблюдавана серумна концентрация на талкветамаб; C_{trough} = Наблюдавана серумна концентрация на талкветамаб преди следващата доза; AUC_{tau} = Площ под кривата концентрация-време при интервал на прилагане веднъж седмично. Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение с изключение на T_{max}, което е представено като медиана (минимална, максимална стойност).

Доза 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици

Талкветамаб показва приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика след подкожно приложение в дозовия диапазон от 0,8 mg/kg до 1,2 mg/kg на всеки 2 седмици (1,0 до 1,5 пъти препоръчителната доза 0,8 mg/kg на всеки 2 седмици). Средният коефициент на кумулиране между 1-та и 5-та двуседмична доза на талкветамаб 0,8 mg/kg е 2,3 и 2,2 пъти съответно за C_{max} и AUC_{tau}.

Фармакокинетичните показатели на талкветамаб след 1-вата и 5-та препоръчителна поддържаща доза 0,8 mg/kg са показани в Таблица 11.

Таблица 11: Фармакокинетични показатели на талкветамаб след първата и петата препоръчителна двуседмична (на всеки 2 седмици) доза (0,8 mg/kg) при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом в MonumenTAL-1

Фармакокинетични показатели	**1-ва доза 0,8 mg/kg**	**5-та доза 0,8 mg/kg**
T_{max} (дни)	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} = Време до достигане на C_{max}; C_{max} = Максимална наблюдавана серумна концентрация на талкветамаб; C_{trough} = Наблюдавана серумна концентрация на талкветамаб преди следващата доза; AUC_{tau} = Площ под кривата концентрация-време при интервал на приложение Q2W. Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение, с изключение на T_{max}, което е представено като медиана (минимална, максимална стойност).

Абсорбция

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, типичната стойност на бионаличността на талкветамаб е 62%, когато се прилага подкожно в сравнение с интравенозно приложение.

При схема на приложение 0,4 mg/kg седмично медианата (диапазон) на Tmax на талкветамаб след 1-та и 7-та терапевтична доза е съответно 3 (1 до 8) дни и 2 (1 до 6) дни.

При двуседмична (на всеки 2 седмици) схема на приложение на 0,8 mg/kg медианата (диапазон) на Tmax на талкветамаб след 1-та и 5-та терапевтична доза е съответно 3 (2 до 14) дни и 3 (1 до 8) дни.

Разпределение

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел средният обем на разпределение е 4,3 l (22% CV [коефициент на вариация]) за централния компартимент и 5,8 l (83% CV) за периферния компартимент.

Елиминиране

Талкветамаб показва както независим от времето, така и зависим от времето линеен клирънс. Въз основа на популационния фармакокинетичен модел и post hoc параметрите на участниците, получаващи s.c. дози (N=392), медианата на общия клирънс е 1,64 l/ден при първоначално лечение и 0,80 l/ден в стационарно състояние. Зависимият от времето клирънс съставлява 48,8% от общия клирънс при първоначалното лечение и след това намалява експоненциално до <5% около Седмица 16. Профилът концентрация-време на Седмица 16 достига 90% от

концентрацията в стационарно състояние както при схема на лечение 0,4 mg/kg седмично, така и при 0,8 mg/kg на две седмици. Медианата на терминалния полуживот е 7,56 дни при първоначално лечение и 12,2 дни в стационарно състояние.

Специални популации

Фармакокинетичният анализ включва 86% бели (n=424), 9% чернокожи (n=43), 2,2% азиатци (n=11) и 2,8% други (n=14). Въз основа на популационния ФК анализ, расата или етническата принадлежност, полът и телесното тегло (диапазон: 40 до 143 kg) нямат клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на талкветамаб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на TALVEY при педиатрични пациенти на възраст 17 години и по-млади не е изследвана.

Старческа възраст

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта (от 33 до 86 години) не оказва влияние върху фармакокинетиката на талкветамаб. Съществуват само ограничени данни за пациенти на възраст ≥ 85 години (вж. Таблица 12).

Таблица 12: Процент участници в старческа възраст във фармакокинетичните (ФК) проучвания на талкветамаб

	Възраст 65-74 (Брой на по-възрастните лица /общ брой)	**Възраст 75-84 (Брой на по-възрастните лица /общ брой)**	**Възраст 85+ (Брой на по-възрастните лица /общ брой)**
ФК проучвания	181/492	73/492	1/492

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на талкветамаб при пациенти с бъбречно увреждане. Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че лека (60 ml/min ≤ абсолютна скорост на гломерулна филтрация (GFR) <90 ml/min) или умерена степен на бъбречно увреждане (30 ml/min ≤ абсолютна GFR <60 ml/min) не повлиява значимо фармакокинетиката на талкветамаб. Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани формални проучвания на талкветамаб при пациенти с чернодробно увреждане.
При използване на класификацията на NCI резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до 1,5 пъти над горната граница на нормата (ULN) и всякаква стойност на аспартат аминотрансфераза (AST) или общ билирубин ≤ULN и AST>ULN) не повлиява значимо фармакокинетиката на талкветамаб. Има ограничени данни (n=2) при участници с умерена степен на чернодробно увреждане, като липсват данни при участници с тежка степен на чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тестова молекула се понася добре в проучвания за обща токсичност при дългоопашати макаци, но резултатите от тези проучвания, проведени с нормални здрави маймуни, имат ограничена приложимост при пациенти с мултиплен миелом.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на канцерогенния или генотоксичния потенциал на талкветамаб.

Репродуктивна токсикология и фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите на талкветамаб върху репродукцията и феталното развитие. Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите на талкветамаб върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

ЕДТА динатриев едетат дихидрат
Ледена оцетна киселина (Е260)
Полисорбат 20 (Е432)
Натриев ацетат трихидрат
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Приготвена спринцовка

Доказано е, че химическата и физическата стабилност в периода на използване е до 24 часа на 2 до 8°C, последвано от до 24 часа на температура от 15°C до 30°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2 до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Изхвърлете, ако се съхранява повече от 24 часа в хладилник или повече от 24 часа на стайна температура.

Приготвената спринцовка трябва да се съхранява на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник на 2°C до 8°C.
Да не се замразява.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

TALVEY 2 mg/ml инжекционен разтвор
1,5 ml инжекционен разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка със светлозелена чупеща се капачка, съдържаща 3 mg талкветамаб.

Опаковка от 1 флакон.

TALVEY 40 mg/ml инжекционен разтвор
1 ml инжекционен разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с виолетова чупеща се капачка, съдържаща 40 mg талкветамаб.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите TALVEY се доставят като готов за употреба инжекционен разтвор, който не се нуждае от разреждане преди приложение.

Флакони TALVEY с различни концентрации не трябва да се комбинират за постигане на терапевтична доза.

При приготвянето и прилагането на TALVEY трябва да се използва асептична техника.

Приготвяне на TALVEY

- Използвайте следните референтни таблици за приготвяне на TALVEY
  - Използвайте Таблица 13, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,01 mg/kg, като се използва флакон TALVEY 2 mg/ml.

Таблица 13: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) за стъпаловидно повишаване на доза 1 (0,01 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	**Обща доза[a] (mg)**	**Инжекционен обем (ml)**	**Брой флакони (1 флакон = 1,5 ml)**
Доза 0,01 mg/kg	35 до 39	0,38	0,19	1
	40 до 45	0,42	0,21	1
	46 до 55	0,5	0,25	1
	56 до 65	0,6	0,3	1
	66 до 75	0,7	0,35	1
	76 до 85	0,8	0,4	1
	86 до 95	0,9	0,45	1
	96 до 105	1,0	0,5	1
	106 до 115	1,1	0,55	1
	116 до 125	1,2	0,6	1
	126 до 135	1,3	0,65	1
	136 до 145	1,4	0,7	1
	146 до 155	1,5	0,75	1
	156 до 160	1,6	0,8	1

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

  - Използвайте Таблица 14, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,06 mg/kg, като се използва флакон TALVEY 2 mg/ml.

Таблица 14: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) за стъпаловидно повишаване на доза 2 (0,06 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза[a] (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон = 1,5 ml)
Доза 0,06 mg/kg	35 до 39	2,2	1,1	1
	40 до 45	2,6	1,3	1
	46 до 55	3	1,5	1
	56 до 65	3,6	1,8	2
	66 до 75	4,2	2,1	2
	76 до 85	4,8	2,4	2
	86 до 95	5,4	2,7	2
	96 до 105	6	3	2
	106 до 115	6,6	3,3	3
	116 до 125	7,2	3,6	3
	126 to135	7,8	3,9	3
	136 to145	8,4	4,2	3
	146 to155	9	4,5	3
	156 to160	9,6	4,8	4

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

- Използвайте Таблица 15, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,4 mg/kg, като се използва флакон TALVEY 40 mg/ml.

Таблица 15: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 40 mg/ml за стъпаловидно повишаване на доза 3 (0,4 mg/kg) и за фазата на лечение (0,4 mg/kg) за седмичната схема на приложение

	Телесно тегло (kg)	Обща доза[a] (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон = 1.0 ml)
Доза 0,4 mg/kg	35 до 39	14,8	0,37	1
	40 до 45	16	0,4	1
	46 до 55	20	0,5	1
	56 до 65	24	0,6	1
	66 до 75	28	0,7	1
	76 до 85	32	0,8	1
	86 до 95	36	0,9	1
	96 до 105	40	1	1
	106 до 115	44	1,1	2
	116 до 125	48	1,2	2
	126 до 135	52	1,3	2
	136 до 145	56	1,4	2
	146 до 155	60	1,5	2
	156 до 160	64	1,6	2

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

- Използвайте Таблица 16, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,8 mg/kg, като се използва флакон TALVEY 40 mg/ml.

Таблица 16: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 40 mg/ml за фазата на лечение (0,8 mg/kg) за двуседмичната схема на приложение

	Телесно тегло (kg)	Обща доза[a] (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон = 1.0 ml)
Доза 0,8 mg/kg	35 до 39	29,6	0,74	1
	40 до 45	34	0,85	1
	46 до 55	40	1	1
	56 до 65	48	1,2	2
	66 до 75	56	1,4	2
	76 до 85	64	1,6	2
	86 до 95	72	1,8	2
	96 до 105	80	2	2
	106 до 115	88	2,2	3
	116 до 125	96	2,4	3
	126 до 135	104	2,6	3
	136 до 145	112	2,8	3
	146 до 155	120	3	3
	156 до 160	128	3,2	4

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

- Проверете дали TALVEY инжекционен разтвор е безцветен до светложълт. Не използвайте, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържа чужди частици.
- Извадете подходящия флакон TALVEY от хладилника (2°C до 8°C) и го температурайте до стайна температура (15°C до 30°C) в продължение на най-малко 15 минути. Не затопляйте TALVEY флакон по никакъв друг начин.
- След като се температура, внимателно завъртете флакона за около 10 секунди, за да се смеси. Не разклащайте.
- Изтеглете необходимия инжекционен обем TALVEY от флакона(ите) в спринцовка с подходящ обем, като използвате игла за прехвърляне.
    - Инжекционният обем не трябва да надхвърля 2,0 ml. Разделете дозите над 2,0 ml по равно в няколко спринцовки.
- TALVEY е съвместим с инжекционни игли от неръждаема стомана и със спринцовки от полипропилен и поликарбонат.
- Заменете иглата за прехвърляне с инжекционна игла с подходящ размер.
- Ако приготвената спринцовка се съхранява в хладилник, оставете разтворът да достигне стайна температура преди приложение.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 август 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely,
Ringaskiddy, Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която TALVEY е на пазара, всички пациенти/обгрижващи ги лица, които се очаква да използват талкветамаб, ще имат достъп до/ще са снабдени с Карта на пациента, която да информира пациентите и да обяснява рисковете от CRS и неврологична токсичност, включително ICANS. В Картата на пациента трябва да бъде включено и предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента, че той/тя получава талкветамаб.

Картата на пациента трябва да съдържа следната основна информация:
- Описание на основните признаци и симптоми на CRS и неврологична токсичност, включително ICANS
- Информация, кога да се търси спешна помощ от медицински специалист или да се извика бърза помощ при поява на признаци и симптоми на CRS или неврологична токсичност, включително ICANS
- Напомняне, че пациентите трябва да останат близо до лечебно заведение в продължение на 48 часа след прилагането на всички дози от схемата на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата
- Информация за контакт на предписващия лекар

Обучителна програма за медицински специалисти

Преди пускането на талкветамаб на пазара във всяка държава-членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава-членка, в която талкветамаб се предлага на пазара, на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват или прилагат талкветамаб, ще се предоставят медицински обучителни материали за:
- осигуряване на информираност за риска от неврологична токсичност, включително ICANS, и препоръки за свеждане на риска до минимум, включително информация за честотата, тежестта и времето до появата на симптомите, наблюдавани при пациенти, лекувани с талкветамаб
- улесняване на идентифицирането на неврологична токсичност, включително ICANS
- улесняване на лечението на неврологичната токсичност, включително ICANS
- улесняване на наблюдението на неврологичната токсичност, включително ICANS
- гарантиране, че нежеланите реакции се съобщават адекватно и по подходящ начин

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	**Срок**
За да се потвърди ефикасността и безопасността на талкветамаб, показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и показват прогресия на заболяването по време на или след последната терапия, ПРУ ще подаде резултатите от проучване	м. април 2027 г.

Описание	Срок
64407564MMY3002, рандомизирано проучване фаза 3, сравняващо талкветамаб s.c. в комбинация с даратумумаб s.c. и помалидомид (Tal-DP) или талкветамаб s.c. в комбинация с даратумумаб s.c. (Tal-D) спрямо даратумумаб s.c., помалидомид и дексаметазон (DPd) при участници с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом	

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (2 mg/ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TALVEY 2 mg/ml инжекционен разтвор
талкветамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с 1,5 ml съдържа 3 mg талкветамаб (2 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ЕДТА динатриев едетат дихидрат, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
3 mg/1,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1748/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН (2 mg/ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

TALVEY 2 mg/ml инжекция
талкветамаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 mg/1,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (40 mg/ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TALVEY 40 mg/ml инжекционен разтвор
талкветамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с 1 ml съдържа 40 mg талкветамаб (40 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ЕДТА динатриев едетат дихидрат, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор
40 mg/1 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1748/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН (40 mg/ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

TALVEY 40 mg/ml инжекция
талкветамаб
talquetamabum
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Talvey 2 mg/ml инжекционен разтвор
Talvey 40 mg/ml инжекционен разтвор

талкветамаб/talquetamab

▼Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Talvey и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Talvey
3. Как се прилага Talvey
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Talvey
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Talvey и за какво се използва

Talvey е противораково лекарство, което съдържа активното вещество талкветамаб. Талкветамаб е антитяло, вид протеин, който разпознава и се прикрепя към специфични мишени в организма. Той е създаден така, че да се прикрепя към протеин GPRC5D (G протеин-свързан рецептор от семейство C група 5 член D), протеин, който се намира върху раковите клетки на мултипления миелом, и към клъстер на диференциация 3 (CD3), протеин върху Т-клетките (вид бели кръвни клетки). Т-клетките са част от естествената защита на организма и помагат за предпазването му от инфекции. Те могат също така да унищожават раковите клетки. Когато това лекарство се прикрепи към тези клетки, то свързва раковите клетки и Т-клетките. Това стимулира Т-клетките да разрушат раковите клетки на мултипления миелом.

Talvey се използва за лечение на възрастни с множествен миелом, рак на костния мозък. Той се използва, когато пациентите са преминали поне три други вида лечение, които не са подействали или са престанали да действат.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Talvey

Не трябва да Ви се прилага Talvey
- ако сте алергични към талкветамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте Talvey, ако горното се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Talvey.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Talvey.

Сериозни нежелани реакции
Съществуват сериозни нежелани реакции, които може да настъпят след като започнете лечение с Talvey. При появата им трябва да уведомите незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, тъй като може да изискват незабавна медицинска помощ.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите нещо от следните:
- признаци на състояние, известно като „синдром на освобождаване на цитокини“ (CRS). CRS е сериозна имунна реакция със симптоми като повишена температура, ниско кръвно налягане, студени тръпки, затруднено дишане, умора, главоболие, ускорен пулс и повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта.
- ефекти върху нервната система. Симптомите включват усещане за объркаост, усещане за дезориентация, сънливост, намалена концентрация, забавено или затруднено мислене, променено мислене или намалено съзнание, объркване, затруднено говорене и разбиране на речта. Някои от тях може да бъдат признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“ (ICANS).
- проблеми в устата като загуба на вкус, сухота в устата, затруднено преглъщане и възпаление на устната лигавица.
- кожни проблеми като обрив, зачервяване и проблеми с ноктите
- чувство за топлина, повишена температура, студени тръпки или треперене, болки в гърлото или язви в устата може да бъдат признаци на инфекция.

Talvey и ваксини
Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Talvey, ако сте ваксинирани наскоро или ще трябва да се ваксинирате. Имунната Ви система (естествената защита на организма) може да не реагира толкова добре на ваксинация, когато приемате това лекарство.

Не трябва да получавате живи ваксини, специфичен вид ваксини, в периода най-малко 4 седмици преди започване на лечение с Talvey до поне 4 седмици след последната доза.

Изследвания и прегледи
Преди да Ви се приложи Talvey, Вашият лекар ще провери кръвната Ви картина, за да установи нивата на различни кръвни клетки и ще Ви изследва за признаци на инфекция. Инфекциите ще бъдат лекувани, преди да започнете лечение с това лекарство.
След като Ви се приложи Talvey, Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции. Той също така ще проверява редовно кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки и другите компоненти на кръвта може да намалее, когато използвате това лекарство.

Деца и юноши
Talvey не трябва да се използва при деца или младежи под 18-годишна възраст, защото лекарството не е проучвано в тази възрастова група и не е известно как ще им подейства.

Други лекарства и Talvey
Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, които можете да вземете без рецепта, и билкови лекарства.

Бременност, контрацепция и кърмене

Бременност и контрацепция
Talvey има потенциал да се предава от майката на развиващия се плод. Ефектите на Talvey върху развиващия се плод са неизвестни и риск за новородените/кърмачетата не може да се изключи.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи това лекарство. Ако забременеете по време на лечението с това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако Вие може да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Talvey и в продължение на 3 месеца след спирането му. Вашият лекар ще провери дали сте бременна, преди да започне лечението.

Ако Вашата партньорка забременее, докато получавате това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар.

Ако сте приемали това лекарство по време на бременност, на новороденото Ви бебе не трябва да се поставят живи ваксини, докато не навърши поне четири седмици.

Кърмене
Не е известно дали Talvey преминава в кърмата. Може да има риск за новородените/кърмачетата. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете лечение с това лекарство. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе. Ако Вие и Вашият лекар решите да спрете приложението на това лекарство, не трябва да кърмите в продължение на 3 месеца след спиране на лечението.

Фертилитет
Липсват данни за ефекта на талкветамаб върху фертилитета. Ефектите на талкветамаб върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания при животни.

Шофиране и работа с машини
Някои хора може да се чувстват уморени, замаяни или объркани, докато приемат Talvey. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини от получаването на първата доза до най-малко 48 часа след получаване на първата Ви терапевтична доза Talvey или според указанията на Вашия лекар.

Talvey съдържа натрий
Talvey съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Talvey съдържа полисорбат 20
Това лекарство съдържа 0,4 mg/ml полисорбат 20. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага Talvey

Какво количество се прилага
Talvey ще Ви се прилага под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с множествен миелом. Вашият лекар ще реши какво количество Talvey да Ви се прилага. Дозата Talvey ще зависи от телесното Ви тегло.

В зависимост от дозата Talvey се прилага веднъж седмично или веднъж на 2 седмици по следния начин:

0,4 mg/kg веднъж седмично:
- За първата си доза ще получите 0,01 mg на килограм телесно тегло.
- За втората си доза, която ще се приложи след 2-4 дни, ще получите 0,06 mg на килограм телесно тегло.
- За третата си доза ще получите „терапевтична доза“ 0,4 mg на килограм тегло 2-4 дни след втората Ви доза.
- След третата си доза ще получавате „терапевтична доза“ веднъж седмично.
- Лечението ще продължи докато имате полза от лечението с Talvey.

Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции след всяка от първите три дози. Той ще прави това в продължение на 2 дни след всяка доза. Трябва да останете в близост до лечебно заведение след всяка от първите три дози, в случай че получите нежелани реакции.

Ако получите нежелани реакции след някоя от първите две дози, Вашият лекар може да реши да изчака до 7 дни, преди да Ви приложи следващата доза.

0,8 mg/kg веднъж на всеки 2 седмици:
- За първата си доза ще получите 0,01 mg на килограм телесно тегло.
- За втората си доза, която ще се приложи след 2-4 дни, ще получите 0,06 mg на килограм телесно тегло.
- За третата си доза, която ще се приложи след 2-4 дни, ще получите 0,4 mg на килограм телесно тегло.
- След това за четвъртата си доза ще получите „терапевтична доза“ 0,8 mg на килограм тегло 2-4 дни след третата Ви доза.
- След четвъртата си доза ще получавате „терапевтична доза“ веднъж на всеки 2 седмици.
- Лечението ще продължи докато имате полза от лечението с Talvey.

Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции след всяка от първите Ви четири дози. Той/тя ще прави това в продължение на 2 дни след всяка доза. Трябва да бъдете близо до лечебно заведение след всяка от първите четири дози в случай, че получите нежелани реакции.

Ако получите нежелани реакции след някоя от първите три дози, Вашият лекар може да реши да изчака до 7 дни, преди да Ви приложи следващата доза.

Решението за използване на 0,4 mg/kg веднъж седмично или 0,8 mg/kg на всеки две седмици трябва да се вземе след консултация с Вашия лекар.

Как се прилага лекарството
Talvey ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Тя се прилага в областта на корема или бедрото.

Други лекарства, прилагани по време на лечение с Talvey
Преди първите три дози (ако Ви се прилагат 0,4 mg/kg телесно тегло) или първите четири дози (ако Ви се прилагат 0,8 mg/kg телесно тегло) Talvey, ще Ви се прилагат лекарства, които спомагат за намаляване на вероятността от нежелани реакции. Те може да включват:
- лекарства за намаляване на алергична реакция (антихистамини)
- лекарства за намаляване на възпаление (кортикостероиди)
- лекарства за намаляване на повишена температура (като парацетамол)

Тези лекарства може да Ви се приложат също и при по-късни дози Talvey въз основа на наличието на някои симптоми.

Може също да Ви се приложат допълнителни лекарства въз основа на наличието на някои симптоми или на Вашата анамнеза.

Ако Ви се приложи повече от необходимата доза Talvey
Това лекарство ще Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра. В случай че Ви се приложи твърде голямо количество (предозиране), Вашият лекар ще Ви прегледа за нежелани реакции.

Ако пропуснете назначен час за приложение на Talvey
Много е важно да спазвате всички назначени часове, за да е сигурно, че лечението Ви действа. Ако пропуснете час, насрочете си друг час възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да получите медицинска помощ веднага, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, които може да са тежки и да бъдат фатални.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“ (ICANS), сериозна имунна реакция, която може да засегне нервната система. Някои от симптомите са:
  - усещане за объркаост
  - усещане за намалена концентрация
  - усещане за дезориентация
  - сънливост
  - липса на енергия
  - забавено и затруднено мислене.
- Синдром на освобождаване на цитокини“ (CRS), сериозна имунна реакция, която може да причини симптоми като:
  - повишена температура
  - ниско кръвно налягане
  - студени тръпки
  - ниско ниво на кислород в кръвта
  - главоболие
  - ускорен пулс
  - повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта
- ниски нива на неутрофили (неутропения), вид бели кръвни клетки, които помагат за борба с инфекцията
- нисък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения), които помагат на кръвта да се съсирва.

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от изброените сериозни нежелани реакции по-горе.

Други нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от тези нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- проблеми с ноктите
- болка в мускулите и костите (мускулноскелетна болка)

- нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- усещане за умора
- студени тръпки
- загуба на тегло
- необичайно суха кожа или лигавици като устата и очите (ксероза)
- нисък брой лимфоцити (лимфопения), вид бели кръвни клетки
- проблем с възможността да се движите или до контролирате движенията (моторна дисфункция)
- замаяност
- увреждане на нерв, което може да причини мравучкане, изтръпване, болка или загуба на усещане за болка (сензорна невропатия)
- увреждане или заболяване, засягащо мозъчната функция (енцефалопатия)
- диария
- гадене
- запек
- стомашна болка
- повръщане
- инфекция на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- сърбеж (пруритус)
- намален апетит
- болка
- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения)
- ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- ниски нива на фосфати в кръвта (хипофосфатемия)
- ниски нива на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия)
- ниско ниво на имуноглобулини, вид антитела в кръвта (хипогамаглобулинемия), което може да направи инфекциите по-вероятни.
- оток, причинен от натрупване на течност в организма (едем)
- дразнене или болка на мястото на инжектиране
- повишено ниво на чернодробни ензими в кръвта
- COVID-19 инфекция
- кръвните изследвания може да покажат, че е необходимо по-продължително време за съсирването на кръвта (понижени стойности на фибриноген, повишено INR и удължаване на PTT)
- бактериална инфекция
- болка в устната кухина
- гъбична инфекция
- повишена температура (пирексия)
- главоболие
- недостиг на въздух (диспнея)
- кашлица
- проблеми с устата и гълтането като промяна на усещането за вкус (дисгеузия), сухота в устата, затруднено гълтане (дисфагия) и възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- кожни проблеми, включително кожен обрив

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- косопад
- кървене, което може да бъде тежко (кръвоизлив)
- белодробна инфекция, (пневмония)
- вирусна инфекция
- отравяне на кръвта (сепсис)
- нисък брой на вид бели кръвни клетки (неутрофили) с повишена температура
- зачервяване, подуване, изтръпване или усещане за парене с напукване на кожата на дланите на ръцете и/или стъпалата на краката (синдром ръка-крак)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):
- невъзможност за координиране на мускулните движения

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Talvey

Talvey ще се съхранява в болницата или в клиниката от Вашия лекар. Поради това следната информация е предназначена главно за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди да използвате лекарството, проверете разтвора за наличие на частици или промяна на цвета. Разтворът трябва да е безцветен до светложълт. Не използвайте това лекарство, ако то е мътно, с променен цвят или съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Talvey
- Активното вещество е талкветамаб. Talvey се предлага с две количества на активното вещество:
  - 2 mg/ml – един флакон от 1,5 ml съдържа 3 mg талкветамаб
  - 40 mg/ml – един флакон от 1 ml съдържа 40 mg талкветамаб

- Другите съставки са ЕДТА динатриев едетат дихидрат, ледена оцетна киселина (E260), полисорбат 20 (E432), натриев ацетат трихидрат, захароза, вода за инжекции (вижте „Talvey съдържа натрий“ в точка 2).

Как изглежда Talvey и какво съдържа опаковката
Talvey е инжекционен разтвор (инжекция) и представлява безцветна до светложълта течност. Talvey се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 10/2025

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

<--->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Флаконите Talvey се доставят като готов за употреба инжекционен разтвор, който не се нуждае от разреждане преди приложение.

Флакони Talvey с различни концентрации не трябва да се комбинират за постигане на терапевтична доза.

При приготвянето и прилагането на Talvey трябва да се използва асептична техника.

Приготвяне на Talvey

- Използвайте следните референтни таблици за приготвяне на Talvey
    - Използвайте Таблица 1, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,01 mg/kg, като се използва флакон Talvey 2 mg/ml.

Таблица 1: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) за стъпаловидно повишаване на доза 1 (0,01 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	**Обща доза[a] (mg)**	**Инжекционен обем (ml)**	**Брой флакони (1 флакон = 1,5 ml)**
Доза 0,01 mg/kg	35 до 39	0,38	0,19	1
	40 до 45	0,42	0,21	1
	46 до 55	0,5	0,25	1
	56 до 65	0,6	0,3	1
	66 до 75	0,7	0,35	1
	76 до 85	0,8	0,4	1
	86 до 95	0,9	0,45	1
	96 до 105	1,0	0,5	1
	106 до 115	1,1	0,55	1
	116 до 125	1,2	0,6	1
	126 до 135	1,3	0,65	1
	136 до 145	1,4	0,7	1
	146 до 155	1,5	0,75	1
	156 до 160	1,6	0,8	1

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

    - Използвайте Таблица 2, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,06 mg/kg, като се използва флакон Talvey 2 mg/ml.

Таблица 2: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) за стъпаловидно повишаване на доза 2 (0,06 mg/kg)

	Телесно тегло (kg)	Обща доза[a] (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон = 1,5 ml)
Доза 0,06 mg/kg	35 до 39	2,2	1,1	1
	40 до 45	2,6	1,3	1
	46 до 55	3	1,5	1
	56 до 65	3,6	1,8	2
	66 до 75	4,2	2,1	2
	76 до 85	4,8	2,4	2
	86 до 95	5,4	2,7	2
	96 до 105	6	3	2
	106 до 115	6,6	3,3	3
	116 до 125	7,2	3,6	3
	126 to135	7,8	3,9	3
	136 to145	8,4	4,2	3
	146 to155	9	4,5	3
	156 to160	9,6	4,8	4

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

- Използвайте Таблица 3, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,4 mg/kg, като се използва флакон Talvey 40 mg/ml.

Таблица 3: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 40 mg/ml за стъпаловидно повишаване на доза 3 (0,4 mg/kg) и за фазата на лечение (0,4 mg/kg) за седмичната схема на приложение

	Телесно тегло (kg)	Обща доза[a] (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон = 1.0 ml)
Доза 0,4 mg/kg	35 до 39	14,8	0,37	1
	40 до 45	16	0,4	1
	46 до 55	20	0,5	1
	56 до 65	24	0,6	1
	66 до 75	28	0,7	1
	76 до 85	32	0,8	1
	86 до 95	36	0,9	1
	96 до 105	40	1	1
	106 до 115	44	1,1	2
	116 до 125	48	1,2	2
	126 до 135	52	1,3	2
	136 до 145	56	1,4	2
	146 до 155	60	1,5	2
	156 до 160	64	1,6	2

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

- Използвайте Таблица 4, за да определите общата доза, инжекционния обем и необходимия брой флакони въз основа на актуалното телесно тегло на пациента за доза 0,8 mg/kg, като се използва флакон Talvey 40 mg/ml.

Таблица 4: Инжекционни обеми при използване на флакон TALVEY 40 mg/ml за фазата на лечение (0,8 mg/kg) за двуседмичната схема на приложение

	Телесно тегло (kg)	Обща доза[a] (mg)	Инжекционен обем (ml)	Брой флакони (1 флакон = 1.0 ml)
Доза 0,8 mg/kg	35 до 39	29,6	0,74	1
	40 до 45	34	0,85	1
	46 до 55	40	1	1
	56 до 65	48	1,2	2

	66 до 75	56	1,4	2
	76 до 85	64	1,6	2
	86 до 95	72	1,8	2
	96 до 105	80	2	2
	106 до 115	88	2,2	3
	116 до 125	96	2,4	3
	126 до 135	104	2,6	3
	136 до 145	112	2,8	3
	146 до 155	120	3	3
	156 до 160	128	3,2	4

[a] Общата доза (mg) се изчислява въз основа на закръгления обем на инжекцията (ml)

- Проверете дали Talvey инжекционен разтвор е безцветен до светложълт. Не използвайте, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържа чужди частици.
- Извадете подходящия флакон Talvey от хладилника (2°C до 8°C) и го температурайте до стайна температура (15°C до 30°C) в продължение на най-малко 15 минути. Не затопляйте Talvey флакон по никакъв друг начин.
- След като се температура, внимателно завъртете флакона за около 10 секунди, за да се смеси. Не разклащайте.
- Изтеглете необходимия инжекционен обем Talvey от флакона(ите) в спринцовка с подходящ обем, като използвате игла за прехвърляне.
    - Инжекционният обем не трябва да надхвърля 2,0 ml. Разделете дозите над 2,0 ml по равно в няколко спринцовки.
- Talvey е съвместим с инжекционни игли от неръждаема стомана и със спринцовки от полипропилен и поликарбонат.
- Заменете иглата за прехвърляне с инжекционна игла с подходящ размер.

Приложение на Talvey

- Talvey трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.
- Talvey трябва да се прилага от медицински специалист с достатъчно медицинско оборудване и персонал за овладяване на тежки реакции, включително CRS.
- Инжектирайте необходимия обем Talvey в подкожната тъкан на корема (предпочитано място на инжектиране). Алтернативно, Talvey може да се инжектира в подкожната тъкан на други места (напр. бедрото). Ако са необходими няколко инжекции Talvey, те трябва да бъдат на най-малко 2 cm. разстояние.
- Не инжектирайте в татуировки или белези или в участъци, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, уплътнена или с нарушена цялост.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.