

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TALVEY 2 mg/ml Injektionslösung
TALVEY 40 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TALVEY 2 mg/ml Injektionslösung

Eine 1,5-ml-Durchstechflasche enthält 3 mg Talquetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml Injektionslösung

Eine 1-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G4-Prolin, Alanin, Alanin (IgG4-PAA)-Antikörper, der gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Familie C, Gruppe 5, Mitglied D (GPCR5D) und gegen CD3-Rezeptoren gerichtet ist und der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Die Lösung ist farblos bis hellgelb, hat einen pH-Wert von 5,2 und eine Osmolalität von 287-290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TALVEY wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TALVEY soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

TALVEY soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS), zu behandeln.

Dosierung

Vor jeder Dosis von TALVEY sind im Rahmen der Step-up Phase (siehe unten) Arzneimittel zur Vorbehandlung anzuwenden.

TALVEY soll subkutan nach einem wöchentlichen oder zweiwöchentlichen (alle 2 Wochen) Dosierungsschema gemäß Tabelle 1 angewendet werden. Patienten, die Talquetamab nach dem wöchentlichen Dosierungsschema von 0,4 mg/kg erhalten und ein adäquates klinisches Ansprechen erreicht haben, das in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Krankheitsbeurteilungen bestätigt wurde, können für einen Wechsel auf das zweiwöchentliche Dosierungsschema von 0,8 mg/kg in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: Empfohlene TALVEY-Dosis

| Dosierungsschema | Phase | Tag | TALVEY-Dosis ^a |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| Wöchentliches Dosierungsschema | Step-up Phase | Tag 1 | 0,01 mg/kg |
| | | Tag 3 ^b | 0,06 mg/kg |
| | | Tag 5 ^b | 0,4 mg/kg |
| | Behandlungsphase | Danach einmal pro Woche ^c | |
| Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema | Step-up Phase | Tag 1 | 0,01 mg/kg |
| | | Tag 3 ^b | 0,06 mg/kg |
| | | Tag 5 ^b | 0,4 mg/kg |
| | | Tag 7 ^b | 0,8 mg/kg |
| | Behandlungsphase | Danach einmal alle 2 Wochen ^c | |

^a Basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und subkutan angewendet.

^b Die Dosis kann 2 bis 4 Tage nach der vorangegangenen Dosis angewendet werden und bis zu 7 Tage nach der vorangegangenen Dosis, um ein Abklingen von Nebenwirkungen zu ermöglichen.

^c Halten Sie einen Mindestabstand von 6 Tagen zwischen den wöchentlichen Dosen und einen Mindestabstand von 12 Tagen zwischen den zweiwöchentlichen (alle 2 Wochen) Dosen ein.

Die Patienten sollen angewiesen werden, sich nach Anwendung aller Dosen im Rahmen der TALVEY Step-up Phase jeweils 48 Stunden lang in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten, und auf Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen so lange mit TALVEY behandelt werden, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung müssen 1 bis 3 Stunden vor jeder Dosis TALVEY während der Step-up Phase angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

- Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg oder Äquivalent)
- Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1 000 mg oder Äquivalent)

Bei Patienten, die innerhalb der TALVEY Step-up Phase aufgrund von Dosisverzögerungen (siehe Tabelle 2) die Dosis wiederholen, oder bei Patienten, bei denen ein CRS auftrat (siehe Tabelle 3), sollen vor den nachfolgenden Dosen Arzneimittel zu Vorbehandlung angewendet werden.

Prävention von Infektionen

Vor Beginn der Behandlung mit TALVEY soll eine Prophylaxe zur Verhinderung einer Infektion gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien der Einrichtung in Betracht gezogen werden.

Dosisverzögerungen

Wenn eine Dosis TALVEY verzögert angewendet wird, soll die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen werden und die wöchentliche oder zweiwöchentliche Dosierung soll entsprechend fortgesetzt werden (siehe „Dosierung“ oben). Vor der Wiederaufnahme der Anwendung von TALVEY sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet und die Patienten sollen entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TALVEY nach verzögerter Anwendung

| Dosierungsschema | Letzte angewandte Dosis | Zeit seit Anwendung der letzten Dosis | Empfehlungen für TALVEY* |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Wöchentliches Dosierungsschema | 0,01 mg/kg | Mehr als 7 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |
| | 0,06 mg/kg | 8 bis 28 Tage | Wiederholung mit 0,06 mg/kg |
| | | Mehr als 28 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |
| | 0,4 mg/kg | 8 bis 35 Tage | Wiederholung mit 0,4 mg/kg |
| | | 36 bis 56 Tage | Wiederaufnahme von 0,06 mg/kg |
| | | Mehr als 56 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |
| Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema | 0,01 mg/kg | Mehr als 7 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |
| | 0,06 mg/kg | 8 bis 28 Tage | Wiederholung mit 0,06 mg/kg |
| | | Mehr als 28 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |
| | 0,4 mg/kg | 8 bis 35 Tage | Wiederholung mit 0,4 mg/kg |
| | | 36 bis 56 Tage | Wiederaufnahme von 0,06 mg/kg |
| | | Mehr als 56 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |
| | 0,8 mg/kg | 14 bis 35 Tage | Wiederholung mit 0,8 mg/kg |
| | | 36 bis 56 Tage | Wiederaufnahme von 0,4 mg/kg |
| | | Mehr als 56 Tage | Wiederaufnahme von 0,01 mg/kg |

* Vor der Wiederaufnahme der Behandlung mit TALVEY müssen Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit TALVEY ist die wöchentliche oder zweiwöchentliche (alle 2 Wochen) Dosierung entsprechend wieder fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Dosisänderungen bei Nebenwirkungen

Zur Behandlung von Toxizitäten im Zusammenhang mit TALVEY können Dosisverzögerungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TALVEY nach Dosisverzögerungen.

Siehe Tabellen 3 und 4 für empfohlene Maßnahmen zum Umgang mit CRS und ICANS. Siehe Tabelle 6 für empfohlene Dosisänderungen bei weiteren Nebenwirkungen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Ein CRS soll anhand des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie sollen untersucht und behandelt werden. Bei Verdacht auf ein CRS soll die Behandlung mit TALVEY bis zum Abklingen des CRS ausgesetzt und das CRS gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 behandelt werden. Es soll eine unterstützende Therapie zur Behandlung des CRS durchgeführt werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS auch eine intensivmedizinische Versorgung umfassen kann. Laboruntersuchungen zur Überwachung in Hinblick auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) sowie der hämatologischen Parameter und der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sind in Betracht zu ziehen.

Tabelle 3: Empfehlungen für die Behandlung von CRS

| CRS-Grad ^a | Maßnahmen bez. TALVEY | Tocilizumab ^b | Kortikosteroide ^c |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d | Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das CRS abgeklungen ist. Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von TALVEY. | Kann in Betracht gezogen werden. | Nicht zutreffend. |
| Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C ^d mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle^e oder Blow-by. | Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das CRS abgeklungen ist. Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von TALVEY. Überwachung des Patienten für 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TALVEY. Anweisung des Patienten, während der Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben. | Anwendung von Tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen. | Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Anwendung von Tocilizumab keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen. |
| Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C ^d mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle^e, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske. | <u>Dauer < 48 Stunden</u> Wie Grad 2. <u>Wiederkehrend oder Dauer ≥ 48 Stunden</u> Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen. | Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen. | Wenn keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden). Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen. |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Grad 4</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^d mit entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder • Sauerstoffbedarf mit positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung). | <p>Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen.</p> | <p>Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg).</p> <p>Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht.</p> <p>Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.</p> | <p>Wie oben oder nach ärztlichem Ermessen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage.</p> <p>Tritt keine Besserung ein oder verschlechtert sich der Zustand, alternative Immunsuppressiva^e in Betracht ziehen.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

^a Basierend auf der Einstufung der ASTCT für CRS (Lee et al. 2019).

^b Für Einzelheiten siehe die Fachinformation zu Tocilizumab.

^c Bei fehlendem Ansprechen des CRS gemäß den Behandlungsleitlinien der Einrichtung verfahren.

^d Auf ein CRS zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.

^e Eine Low-Flow-Nasenkannüle entspricht ≤ 6 l/min, eine High-Flow-Nasenkannüle entspricht > 6 l/min.

Neurologische Toxizitäten einschließlich ICANS

Bei den ersten Anzeichen von neurologischen Toxizitäten, einschließlich eines ICANS, soll die Behandlung mit TALVEY ausgesetzt und eine neurologische Untersuchung in Erwägung gezogen werden, um andere Ursachen für neurologische Symptome auszuschließen. Es soll eine unterstützende Therapie durchgeführt werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem ICANS auch eine intensivmedizinische Versorgung umfassen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Empfehlungen für die Behandlung von ICANS sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Empfehlungen für die Behandlung von ICANS

| ICANS-Grad ^{a, b} | Mit gleichzeitigem CRS | Ohne gleichzeitiges CRS |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Grad 1</p> <p>ICE^c-Score 7–9</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand^d: wacht spontan auf.</p> | <p>Behandlung des CRS gemäß Tabelle 3.</p> <p>Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.</p> <p>Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das ICANS abgeklungen ist.</p> <p>Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.</p> | <p>Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.</p> |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Grad 2</p> <p>ICE^c-Score 3–6</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand^d: wacht auf Ansprache auf.</p> | <p>Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung des CRS.</p> <p>Tritt nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung ein, Anwendung von Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden, sofern nicht bereits andere Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.</p> | <p>Anwendung von Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.</p> |
| <p>Grad 3</p> <p>ICE^c-Score 0–2 (Wenn der ICE-Score 0, der Patient aber ansprechbar (z. B. wach mit globaler Aphasie) und in der Lage ist, eine Beurteilung durchzuführen)</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand^d: erwacht nur bei taktilem Reizung,</p> <p>oder Krampfanfälle^d, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, <p>oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung^d.</p> | <p>Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung des CRS.</p> <p>Mit der ersten Dosis Tocilizumab Dexamethason^e 10 mg intravenös anwenden und die Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.</p> | <p>Anwendung von Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.</p> |
| | <p>Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das ICANS abgeklungen ist.</p> <p>Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.</p> <p>Überwachung des Patienten für 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TALVEY. Anweisung des Patienten, während der Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.</p> <p><u>Erstmaliges Auftreten:</u> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das ICANS abgeklungen ist.</p> <p>Überwachung des Patienten für 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von TALVEY. Anweisung des Patienten, während der Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.</p> <p><u>Wiederkehrend:</u> Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen.</p> | |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Grad 4</p> <p>ICE^c-Score 0 (Patient nicht aufweckbar und nicht imstande, das ICE-Assessment durchzuführen)</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand^d entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma, <p>oder Krampfanfälle^d, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten), oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, <p>oder motorische Befunde^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese, <p>oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem^d, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung, oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung, oder • Lähmung des VI. Hirnnervs, oder • Papillenödem, oder • Cushing-Triade. | <p>Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung des CRS.</p> <p>Anwendung von Dexamethason^e 10 mg intravenös und Wiederholung der Dosis alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.</p> <p>Alternativ die Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös mit der ersten Dosis von Tocilizumab und Fortsetzung der intravenösen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich für 2 oder mehr Tage in Betracht ziehen.</p> | <p>Anwendung von Dexamethason^e 10 mg intravenös und Wiederholung der Dosis alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.</p> <p>Alternativ die Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage in Betracht ziehen; bei Besserung Behandlung wie oben.</p> |
| | <p>Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen.</p> <p>Ggf. nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe. Ggf. bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung.</p> <p>Bei erhöhtem Hirndruck/Hirnödem gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien der Einrichtung verfahren.</p> | |

^a Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.

^b Einstufung der ASTCT 2019 für ICANS.

^c Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE) durchzuführen, ist zu beurteilen: **Orientierung** (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); **Benennen** (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); **Befolgen von Aufforderungen** (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); **Schreibfähigkeit** (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); **Aufmerksamkeit** (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht imstande ist, das ICE-Assessment durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.

^d Keiner anderen Ursache zuzuschreiben.

^e Alle Hinweise auf die Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.

Tabelle 5: Empfehlungen für die Behandlung neurologischer Toxizitäten (außer ICANS)

| Nebenwirkung | Schwere ^a | Maßnahmen |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neurologische Toxizitäten ^a (außer ICANS) | Grad 1 | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die Symptome der neurologischen Toxizitäten abklingen oder sich stabilisieren^b. |
| | Grad 2 Grad 3 (erstmaliges Auftreten) | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die Symptome der neurologischen Toxizitäten auf Grad 1 oder weniger verbessern^b. Unterstützende Maßnahmen durchführen. |
| | Grad 3 (wiederkehrend) Grad 4 | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen. Unterstützende Maßnahmen durchführen, was eine intensivmedizinische Versorgung einschließen kann. |

^a Basierend auf den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.

^b Siehe Tabelle 2 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit TALVEY nach verzögerter Anwendung.

Weitere Nebenwirkungen

Die empfohlenen Dosisänderungen bei weiteren Nebenwirkungen finden Sie in Tabelle 6.

Tabelle 6: Empfohlene Dosisänderungen bei weiteren Nebenwirkungen

| Nebenwirkung | Schweregrad | Dosisänderung |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4) | Alle Grade | <ul style="list-style-type: none"> Wenden Sie das TALVEY Step-up Dosierungsschema bei Patienten mit aktiver Infektion nicht an. Die Behandlung mit TALVEY in der Step-up Phase aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. |
| | Grad 3-4 | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY während der Behandlungsphase aussetzen, bis sich die Infektion auf Grad 2 oder weniger gebessert hat. |
| Zytopenien (siehe Abschnitt 4.4) | Absolute Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl $0,5 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt. |
| | Febrile Neutropenie | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl $1,0 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt und das Fieber abklingt. |
| | Hämoglobin unter 8 g/dl | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis der Hämoglobinspiegel 8 g/dl oder mehr beträgt. |
| | Thrombozytenzahl unter 25 000/ μ l Thrombozytenzahl zwischen 25 000/ μ l und 50 000/ μ l mit Blutungen | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die Thrombozytenzahl 25 000/μl oder mehr beträgt und keine Anzeichen für Blutungen vorliegen. |
| Orale Toxizität, einschließlich Gewichtsverlust (siehe Abschnitt 4.4) | Toxizität, die nicht auf die unterstützende Behandlung anspricht | <p>Die Behandlung mit TALVEY bis zur Stabilisierung oder Besserung aussetzen und die Wiederaufnahme nach einem geänderten Schema wie folgt erwägen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wenn die derzeitige Dosis 0,4 mg/kg pro Woche beträgt, auf 0,4 mg/kg alle zwei Wochen ändern Wenn die derzeitige Dosis 0,8 mg/kg alle zwei Wochen beträgt, auf 0,8 mg/kg alle vier Wochen ändern |
| Hautreaktionen, einschließlich Nagelerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) | Grad 3-4 | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder den Ausgangszustand gebessert hat. |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Weitere nicht-hämatologische Nebenwirkungen ^a (siehe Abschnitt 4.8) | Grad 3-4 | <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder den Ausgangszustand gebessert hat. |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

^a Basierend auf den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung des multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von TALVEY bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

Für Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen begrenzte oder keine Daten von Patienten mit mäßiger und starker Einschränkung der Leberfunktion vor.

Art der Anwendung

TALVEY ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Die erforderliche Menge TALVEY soll in das Subkutangewebe am Bauch (bevorzugte Injektionsstelle) injiziert werden. Alternativ kann TALVEY auch an anderen Stellen (z. B. am Oberschenkel) in das Subkutangewebe injiziert werden. Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, sollen die TALVEY-Injektionen in einem Abstand von mindestens 2 cm zueinander erfolgen.

TALVEY darf nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder nicht intakt ist, injiziert werden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die TALVEY erhalten, kann ein CRS, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie, Kopfschmerzen, Tachykardie und erhöhte Transaminasen sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eines CRS gehören

kardiale Dysfunktion, akutes Atemnotsyndrom, neurologische Toxizitäten, Nieren- und/oder Leberversagen und disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC).

Die TALVEY-Therapie soll mit einer Step-up Phase eingeleitet werden, und vor jeder TALVEY-Dosis während der Step-up Phase sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung (Kortikosteroide, Antihistaminika und Antipyretika) angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Die Patienten sollen nach der Anwendung entsprechend überwacht werden. Patienten, bei denen nach der vorangegangenen Dosis ein CRS auftritt, sollen vor der nächsten TALVEY-Dosis Arzneimittel zur Vorbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, bei denen unter einer früheren T-Zell-Redirektionstherapie ein CRS Grad 3 oder höher auftrat, wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein vorheriges schweres CRS unter einer chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie oder anderen T-Zell-Engagern auf die Sicherheit von TALVEY auswirkt. Der potenzielle Nutzen der Behandlung soll sorgfältig gegen das Risiko neurologischer Ereignisse abgewogen werden, und bei der Anwendung von TALVEY bei diesen Patienten soll mit erhöhter Vorsicht vorgegangen werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS müssen die Patienten sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme beurteilt werden, und es sind unterstützende Therapiemaßnahmen, eine Behandlung mit Tocilizumab und/oder Kortikosteroiden entsprechend dem Schweregrad einzuleiten. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (GM-CSF), muss während des CRS vermieden werden. Die Behandlung mit TALVEY soll ausgesetzt werden, bis das CRS abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Neurologische Toxizitäten einschließlich ICANS

Nach der Behandlung mit TALVEY sind schwerwiegende oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS (siehe Abschnitt 4.8), aufgetreten.

Nach der Behandlung mit TALVEY sind Fälle von ICANS, einschließlich tödlicher Reaktionen, aufgetreten. Der Beginn eines ICANS kann gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder bei Fehlen eines CRS auftreten. Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von ICANS können unter anderem Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Desorientierung, Somnolenz, Lethargie und Bradyphrenie gehören.

Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht und umgehend behandelt werden. Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen neurologischer Toxizitäten, einschließlich eines ICANS, einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen von neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS, soll der Patient sofort beurteilt werden und je nach Schweregrad soll eine unterstützende Behandlung erfolgen. Patienten, bei denen ein ICANS Grad 2 oder höher auftritt, sollen angewiesen werden, nach der nächsten TALVEY-Dosis 48 Stunden lang in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sollen auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Bei ICANS und anderen neurologischen Toxizitäten soll die Behandlung mit TALVEY je nach Schweregrad ausgesetzt oder komplett abgesetzt werden, und die Behandlungsempfehlungen sollen wie in Tabelle 4 angegeben befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Talquetamab bei Patienten mit ZNS-Beteiligung eines Myeloms oder anderen klinisch relevanten ZNS-Pathologien vor, da diese aufgrund des potenziellen Risikos von ICANS von der Studie ausgeschlossen wurden.

Aufgrund des Potenzials für ICANS sollen die Patienten angewiesen werden, während der Step-up Phase und für 48 Stunden nach Abschluss der Step-up Phase sowie bei erneutem Auftreten

neurologischer Symptome bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7).

Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Bei den ersten Anzeichen neurologischer Toxizitäten, einschließlich eines ICANS, muss eine neurologische Beurteilung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome sollen ausgeschlossen werden. Die Behandlung mit TALVEY ist bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 4). Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten sollen eine intensivmedizinische Versorgung und unterstützende Maßnahmen erfolgen.

Orale Toxizität

Orale Toxizitäten, einschließlich Dysgeusie, Mundtrockenheit, Dysphagie und Stomatitis treten sehr häufig nach der Behandlung mit TALVEY auf (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome oraler Toxizität überwacht werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer oralen Toxizität einen Arzt aufzusuchen und eine unterstützende Behandlung soll eingeleitet werden. Zu der unterstützenden Behandlung können speichelstimulierende Mittel, steroidhaltige Mundspülungen oder das Hinzuziehen eines Ernährungsberaters gehören. Die Behandlung mit TALVEY soll zeitweise ausgesetzt oder eine weniger häufige Anwendung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Im Laufe der Zeit kann es zu einem merklichen Gewichtsverlust kommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Gewichtsveränderung soll während der Therapie regelmäßig überwacht werden. Ein klinisch relevanter Gewichtsverlust soll weitergehend abgeklärt werden. Die Behandlung mit TALVEY soll zeitweise ausgesetzt oder eine weniger häufige Anwendung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die TALVEY erhielten, wurden schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen vor und während der Behandlung mit TALVEY auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antibiotika sollen entsprechend den lokalen Leitlinien gegeben werden. TALVEY darf nicht bei Patienten mit aktiver schwerwiegender Infektion angewendet werden. Die Behandlung mit TALVEY soll wie angegeben ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollen angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die TALVEY erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Immunglobulinspiegel soll während der Behandlung mit TALVEY überwacht werden. Bei den Patienten wurde zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie eine intravenöse oder subkutane Immunglobulintherapie eingesetzt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien der Einrichtung behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen, antibiotische oder antivirale Prophylaxe und Anwendung einer Immunglobulinersatztherapie.

Zytopenien

Bei Patienten, die TALVEY erhielten, wurde eine behandlungsbedingte Neutropenie Grad 3 oder 4, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet. Die Mehrzahl der Zytopenien trat in den ersten 8 bis 10 Wochen auf. Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützende Maßnahmen gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien der Einrichtung ergriffen werden.

Patienten mit Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Die Behandlung mit TALVEY soll in begründeten Fällen ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

TALVEY kann Hautreaktionen wie Hautausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, Erythem, erythematösen Ausschlag sowie Nagelerkrankungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen, einschließlich des Fortschreitens des Ausschlags, sollen im Hinblick auf ein frühzeitiges Eingreifen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden überwacht werden. Bei Hautausschlag Grad 3 oder höher oder bei einer Verschlechterung von Grad 1 oder 2 sollen außerdem orale Steroide angewendet werden. Bei nicht ausschlagartigen Hautreaktionen kann eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 6).

Bei Hautreaktionen und Nagelerkrankungen soll die Behandlung mit TALVEY je nach Schweregrad ausgesetzt werden, und es sollen die Leitlinien der Einrichtung befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von TALVEY verringert sein. Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit TALVEY wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach der Behandlung nicht empfohlen.

Bei unerwarteter Exposition während der Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.6.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit TALVEY überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von TALVEY eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Talquetamab verursacht die Freisetzung von Zytokinen (siehe Abschnitt 5.1), die die Aktivität von Cytochrom P450 (CYP)-Enzymen unterdrücken können, was zu einer erhöhten Exposition von CYP-Substraten führen kann. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen wird ab Beginn der Talquetamab Step-up Phase bis zu 9 Tage nach der ersten Behandlungsdosis und während und nach einem CRS erwartet (siehe Abschnitt 4.4). Überwachen Sie den Patienten in Hinblick auf eine Toxizität oder Konzentrationen von Arzneimitteln, die CYP-Substrate (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) sind, bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. Die Dosis gleichzeitig angewendeter CYP-Substrate (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) soll bei Bedarf angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter soll vor Beginn der Behandlung mit TALVEY abgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis 3 Monate nach der letzten Dosis von TALVEY eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von TALVEY bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von TALVEY während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazenta nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft. Talquetamab kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Die Auswirkungen von TALVEY auf den sich entwickelnden Fetus sind nicht bekannt. Die Anwendung von TALVEY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn TALVEY während der Schwangerschaft angewendet wird, ist beim Neugeborenen eine verminderte Immunreaktion auf Impfstoffe zu erwarten. Daher sollen Impfungen von Neugeborenen mit Lebendimpfstoffen wie BCG-Impfstoff bis zur vierten Woche aufgeschoben werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Talquetamab in die Muttermilch übergeht. Da das Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen von TALVEY bei gestillten Neugeborenen nicht bekannt ist, sollen Frauen während der Behandlung mit TALVEY und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Talquetamab auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Talquetamab auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TALVEY hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die TALVEY erhalten, das Risiko für eine Bewusstseinsstrübung (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollen angewiesen werden, während der Step-up Phase und für 48 Stunden nach Abschluss der Step-up Phase (siehe Abschnitt 4.2) sowie bei erneutem Auftreten neurologischer Symptome bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren CRS (77 %), Dysgeusie (72 %), Hypogammaglobulinämie (67 %), Nagelerkrankungen (56 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (48 %), Anämie (47 %), Hauterkrankungen (43 %), Fatigue (43 %), Gewicht erniedrigt (40 %), Ausschlag (39 %), Mundtrockenheit (36 %), Neutropenie (35 %), Fieber (33 %), Xerose (32 %), Thrombozytopenie (30 %), Infektionen der oberen Atemwege (29 %), Lymphopenie (27 %), Dysphagie (24 %), Diarrhö (25 %), Juckreiz (23 %), Husten (23 %), Schmerzen (22 %), verminderter Appetit (22 %) und Kopfschmerzen (20 %).

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei den Patienten gemeldet wurden, gehörten CRS (13 %), Fieber (5 %), ICANS (3,8 %), Sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), bakterielle Infektion (2,4 %), Pneumonie (2,4 %), Virusinfektion (2,4 %), Neutropenie (2,1 %) und Schmerzen (2,1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren ICANS (1,1 %) und Gewicht erniedrigt (0,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von TALVEY wurde bei 339 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom untersucht, darunter Patienten, die im Rahmen der MonumentAL-1-Studie mit TALVEY in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne vorherige T-Zellen-Umleitungstherapie behandelt wurden. Die mediane Dauer der Behandlung mit TALVEY betrug 7,4 (Spanne: 0,0 bis 32,9) Monate.

Tabelle 7 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten, die TALVEY erhielten, gemeldet wurden. Die Sicherheitsdaten von TALVEY wurden auch in der Gesamtpopulation (N = 501) ausgewertet, wobei keine zusätzlichen Nebenwirkungen festgestellt wurden.

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Schwere in absteigender Reihenfolge aufgelistet.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die in der MonumentAL-1-Studie (N = 339) mit TALVEY behandelt wurden

| Systemorganklasse Nebenwirkung | Häufigkeitskategorie | Beliebiger Grad (%) | Grad 3 oder 4 (%) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | |
| Bakterielle Infektion* | Sehr häufig | 40 (12 %) | 11 (3,2 %) |
| Pilzinfektion* | Sehr häufig | 39 (12 %) | 1 (0,3 %) |
| COVID-19** | Sehr häufig | 63 (19 %) | 10 (2,9 %) |
| Infektion der oberen Atemwege* | Sehr häufig | 98 (29 %) | 7 (2,1 %) |
| Sepsis*# | Häufig | 15 (4,4 %) | 14 (4,1 %) |
| Pneumonie* | Häufig | 23 (7 %) | 11 (3,2 %) |
| Virusinfektion* | Häufig | 23 (7 %) | 6 (1,8 %) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | |
| Neutropenie* | Sehr häufig | 119 (35 %) | 103 (30 %) |
| Anämie* | Sehr häufig | 158 (47 %) | 99 (29 %) |
| Thrombozytopenie | Sehr häufig | 101 (30 %) | 71 (21 %) |
| Lymphopenie | Sehr häufig | 91 (27 %) | 83 (25 %) |
| Leukopenie | Sehr häufig | 62 (18 %) | 38 (11 %) |
| Hämorrhagie ¹ | Häufig | 27 (8 %) | 5 (1,5 %) |
| Febrile Neutropenie | Häufig | 7 (2,1 %) | 7 (2,1 %) |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) | Sehr häufig | 260 (77 %) | 5 (1,5 %) |
| Hypogammaglobulinämie ² | Sehr häufig | 227 (67 %) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | |
| Verminderter Appetit | Sehr häufig | 76 (22 %) | 4 (1,2 %) |
| Hypokaliämie | Sehr häufig | 55 (16 %) | 12 (3,5 %) |
| Hypophosphatämie* | Sehr häufig | 49 (15 %) | 21 (6 %) |
| Hypomagnesiämie | Sehr häufig | 35 (11 %) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | |
| Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)* | Sehr häufig | 26 (10 %) | 6 (2,3 %) |
| Enzephalopathie ³ | Sehr häufig | 36 (11 %) | 0 |
| Kopfschmerzen* | Sehr häufig | 69 (20 %) | 2 (0,6 %) |
| Motorische Funktionsstörung ⁴ | Sehr häufig | 38 (11 %) | 2 (0,6 %) |
| Schwindel* | Sehr häufig | 42 (12 %) | 8 (2,4 %) |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------|
| Sensorische Neuropathie ⁵ | Sehr häufig | 34 (10 %) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | |
| Husten* | Sehr häufig | 78 (23 %) | 0 |
| Dyspnoe ^{6#} | Sehr häufig | 39 (12 %) | 5 (1,5 %) |
| Mundschmerzen* | Sehr häufig | 42 (12 %) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | |
| Dysgeusie ⁷ | Sehr häufig | 245 (72 %) | 0 |
| Mundtrockenheit [‡] | Sehr häufig | 122 (36 %) | 0 |
| Dysphagie | Sehr häufig | 82 (24 %) | 3 (0,9 %) |
| Diarrhö | Sehr häufig | 84 (25 %) | 4 (1,2 %) |
| Stomatitis ⁸ | Sehr häufig | 67 (20 %) | 4 (1,2 %) |
| Übelkeit | Sehr häufig | 64 (19 %) | 0 |
| Obstipation | Sehr häufig | 61 (18 %) | 0 |
| Abdominalschmerz* | Sehr häufig | 35 (10 %) | 1 (0,3 %) |
| Erbrechen | Sehr häufig | 34 (10 %) | 2 (0,6 %) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | |
| Ausschlag* | Sehr häufig | 132 (39 %) | 12 (3,5 %) |
| Hauterkrankung* | Sehr häufig | 145 (43 %) | 0 |
| Xerose ⁹ | Sehr häufig | 109 (32 %) | 0 |
| Pruritus | Sehr häufig | 79 (23 %) | 1 (0,3 %) |
| Nagelerkrankung* | Sehr häufig | 191 (56 %) | 0 |
| Alopezie | Häufig | 30 (9 %) | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* | Sehr häufig | 164 (48 %) | 12 (3,5 %) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | |
| Fatigue* | Sehr häufig | 147 (43 %) | 12 (3,5 %) |
| Gewichtsverlust | Sehr häufig | 134 (40 %) | 11 (3,2 %) |
| Fieber* | Sehr häufig | 113 (33 %) | 6 (1,8 %) |
| Schmerz* | Sehr häufig | 76 (22 %) | 7 (2,1 %) |
| Ödem ¹⁰ | Sehr häufig | 59 (17 %) | 0 |
| Reaktion an der Injektionsstelle ¹¹ | Sehr häufig | 45 (13 %) | 0 |
| Schüttelfrost | Sehr häufig | 39 (12 %) | 1 (0,3 %) |
| Untersuchungen | | | |
| Fibrinogen erniedrigt | Sehr häufig | 52 (15 %) | 12 (3,5 %) |
| aPTT verlängert | Sehr häufig | 49 (15 %) | 0 |
| Transaminasen erhöht ¹² | Sehr häufig | 48 (14 %) | 12 (3,5 %) |
| INR erhöht | Sehr häufig | 47 (14 %) | 1 (0,3 %) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | Sehr häufig | 36 (11 %) | 16 (4,7 %) |

Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert.

‡ Gemäß CTCAE v4.03 ist der maximale Toxizitätsgrad für Dysgeusie 2 und der maximale Toxizitätsgrad für Mundtrockenheit 3.

* Gruppierter Begriff

Beinhaltet letalen Ausgang

¹ Hämorrhagie umfasst: Konjunktivale Blutung, Epistaxis, Hämatom, Hämaturie, untere gastrointestinale Blutung, periorbitale Blutung, Petechien, rektale Blutung, subdurales Hämatom und vaginale Blutung.

² Hypogammaglobulinämie umfasst: Hypogammaglobulinämie und/oder Patienten mit IgG-Laborwerten unter 500 mg/dl nach Behandlung mit Talquetamab.

³ Enzephalopathie umfasst: Unruhe, Amnesie, Aphasie, Bradyphrenie, Verwirrtheit, Delirium, Desorientierung, Enzephalopathie, Halluzinationen, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Unruhe, Schlafstörungen und Somnolenz.

⁴ Motorische Funktionsstörung umfasst: Dysgraphie, Dysphonie, Gangstörung, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche und Tremor.

⁵ Sensorische Neuropathie umfasst: Dysästhesie, Hypoästhesie, Hypoästhesie oral, Neuralgie, periphere sensorische Neuropathie, Ischialgie und vestibuläre Neuronitis.

⁶ Dyspnoe umfasst: akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, respiratorische Insuffizienz und Tachypnoe.

⁷ Dysgeusie umfasst: Ageusie, Dysgeusie, Hypogeusie und Geschmacksstörung.

⁸ Stomatitis umfasst: Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Mundgeschwüre, orale Beschwerden, Erythem der Mundschleimhaut, Mundschmerzen, Stomatitis, geschwollene Zunge, Zungenbeschwerden, Zungenerythem, Zungenödem und Zungengeschwüre.

⁹ Xerose umfasst: trockenes Auge, trockene Haut und Xerose.

¹⁰ Ödem umfasst: Flüssigkeitsretention, Zahnfleischschwellung, Hypervolämie, Gelenkschwellung, Lippenschwellung, Ödem, peripheres Ödem, periorbitales Ödem, periphere Schwellung und Schwellung.

¹¹ Reaktion an der Injektionsstelle umfasst: Beschwerden an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Plaque an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle.

¹² Transaminasen erhöht umfasst: Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht und Transaminasen erhöht.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der MonumenTAL-1-Studie (N = 339) trat CRS bei 77 % der Patienten auf. Bei den Ereignissen handelte es sich überwiegend um Grad 1 oder 2, wobei bei 1,5 % der Patienten Grad 3 auftrat. Bei einunddreißig Prozent (31 %) der Patienten trat mehr als ein CRS-Ereignis auf. Die meisten Ereignisse traten während der Step-up Phase nach der 0,01-mg/kg-Dosis (29 %), der 0,06-mg/kg-Dosis (44 %), der 0,3-mg/kg-Dosis (bei Patienten, die eine zweiwöchentliche [alle 2 Wochen] Dosis erhielten; 33 %) oder der ersten Behandlungsdosis (0,4 mg/kg [30 %] oder 0,8 mg/kg [12 %]) auf. Weniger als 4 % der CRS-Ereignisse traten ab Woche 5 auf; alle diese Ereignisse waren Grad 1. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von CRS betrug 27 Stunden nach der letzten Dosis, 91 % der Ereignisse traten innerhalb von 48 Stunden nach der letzten Dosis auf, und die mediane Dauer betrug 17 Stunden. Zur Behandlung des CRS wurden Tocilizumab, Kortikosteroide und Tocilizumab in Kombination mit Kortikosteroiden bei 39 %, 5 % bzw. 3,5 % der CRS-Ereignisse eingesetzt. Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber (76 %), Hypotonie (15 %), Schüttelfrost (12 %), Hypoxie (7 %), Kopfschmerzen (4,7 %), Tachykardie (5 %) und erhöhte Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase [1,5 %] und Alanin-Aminotransferase [0,9 %]) sein.

Neurologische Toxizitäten

In der MonumenTAL-1-Studie (N = 339) wurden bei 29 % der Patienten, die TALVEY erhielten, neurologische Toxizitätsereignisse gemeldet. Die neurologischen Toxizitätsereignisse waren vom Grad 1 (17 %), Grad 2 (11 %), Grad 3 (2,3 %) oder Grad 4 (0,3 %). Das am häufigsten berichtete neurologische Toxizitätsereignis waren Kopfschmerzen (9 %).

Daten zu ICANS wurden nur im Rahmen von Phase II der MonumenTAL-1-Studie erhoben. Von den 265 Patienten in Phase II trat ICANS bei 9,8 % (n = 26) der Patienten auf. Bei den Ereignissen handelte es sich überwiegend um Grad 1 oder 2, wobei bei 2,3 % der Patienten Grad 3 und Grad 4 auftrat. Die am häufigsten berichteten klinischen Manifestationen von ICANS waren Verwirrtheit (3,8 %), Desorientierung (1,9 %), Somnolenz (1,9 %) und vermindertes Bewusstsein (1,9 %). Achtundsechzig Prozent (68 %) der ICANS-Ereignisse traten gleichzeitig mit einem CRS auf (während oder innerhalb von 7 Tagen nach Abklingen des CRS). Bei drei Prozent (3 %) der Patienten trat mehr als ein ICANS-Ereignis auf. Darüber hinaus wurde in der MonumenTAL-1-Studie ein tödliches ICANS-Ereignis gemeldet. Bei den meisten Patienten trat ICANS während der Step-up Phase nach der 0,01-mg/kg-Dosis, der 0,06-mg/kg-Dosis oder der ersten Behandlungsdosis (0,4 mg/kg und 0,8 mg/kg) auf (jeweils 3 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von ICANS betrug 28 Stunden nach der letzten Dosis, 68 % der Ereignisse traten innerhalb von 48 Stunden nach der letzten Dosis auf, 32 % der Ereignisse traten nach 48 Stunden auf und die mediane Dauer der ICANS-Ereignisse betrug 9 Stunden.

Orale Toxizität

In der MonumenTAL-1-Studie (N = 339) traten bei achtundsiebzig Prozent (78 %) der Patienten Ereignisse Grad 1 oder 2 auf; Ereignisse Grad 3 traten bei 2 % der Patienten auf. Es wurden orale Toxizitätsereignisse einschließlich Dysgeusie, Mundtrockenheit, Dysphagie und Stomatitis berichtet.

Schwerwiegende Infektionen

In der MonumenTAL-1-Studie (N = 339) traten bei 19 % der Patienten Infektionen Grad 3 oder 4 auf; tödliche Infektionen – COVID-19-Pneumonie, Pilzsepsis, Infektion und septischer Schock – traten bei 1,5 % der Patienten auf. Die am häufigsten gemeldete (≥ 2 %) Infektion Grad 3 oder 4 war Pneumonie. Eine febrile Neutropenie wurde bei 1 % der Patienten festgestellt, wobei 1,2 % eine schwerwiegende febrile Neutropenie hatten. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Hypogammaglobulinämie

Post-Baseline-IgG-Werte von weniger als 500 mg/dl, die mit einer Hypogammaglobulinämie vereinbar sind, wurden bei 64 % der mit Talquetamab in der wöchentlichen Dosierung von 0,4 mg/kg behandelten Patienten, bei 66 % der mit Talquetamab in der zweiwöchentlichen Dosierung von 0,8 mg/kg behandelten Patienten und bei 71 % der Patienten mit vorheriger T-Zellen-Umleitungstherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hautreaktionen

In der MonumentAL-1-Studie (N = 339) handelte es sich in den überwiegenden Fällen von Ausschlag um Grad 1 oder 2, wobei bei 3,5 % der Patienten Ausschlag Grad 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ausschlags nach der ersten Behandlungsdosis betrug 22 Tage. Die meisten Hauttoxizitäten ohne Ausschlag waren Grad 1 oder 2, wobei bei 0,3 % der Patienten Pruritus Grad 3 auftrat. Nagelerkrankungen traten bei 56 % der Patienten auf und waren Grad 1 oder 2. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die maximal verträgliche Dosis von Talquetamab wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 1,2 mg/kg alle 2 Wochen und 1,6 mg/kg einmal pro Monat angewendet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll sofort eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: Noch nicht zugeordnet

Wirkmechanismus

Talquetamab ist ein bispezifischer Immunglobulin-G4-Prolin-Alanin-Alanin(IgG4 PAA)-Antikörper, der gegen GPRC5D und den CD3-Rezeptor auf T-Zellen gerichtet ist.

Talquetamab fördert die verstärkte T-Zell-vermittelte Zytotoxizität durch Rekrutierung von CD3-exprimierenden T-Zellen zu GPRC5D-exprimierenden Zellen. Dies führt zur Aktivierung von T-Zellen und zur anschließenden Lyse von GPRC5D-exprimierenden Zellen durch sezerniertes Perforin und verschiedene Granzyme, die in den sekretorischen Vesikeln der zytotoxischen T-Zellen gespeichert sind. Basierend auf der Expression von GPRC5D auf Plasmazellen mit minimaler bis gar keiner Expression auf B-Zellen und B-Zell-Vorläufern, zielt Talquetamab besonders auf Zellen des multiplen Myeloms ab.

Pharmakodynamische Wirkungen

Innerhalb des ersten Behandlungsmonats mit Talquetamab wurden eine Aktivierung und Umverteilung der T-Zellen und eine Induktion von Serumzytokinen beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit der Monotherapie mit TALVEY wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom in der einarmigen, offenen, multizentrischen MonumenTAL-1-Studie untersucht. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die zuvor mindestens drei Therapien erhalten hatten, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Antikörper gegen CD38. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer T-Zell-Redirektionstherapie innerhalb der letzten 3 Monate, einem CRS Grad 3 oder höher im Zusammenhang mit einer T-Zell-Redirektionstherapie, einer allogenen Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 6 Monate, einer autologen Stammzelltransplantation innerhalb von 3 Monaten, einem Schlaganfall oder Krampfanfall innerhalb der letzten 6 Monate, einer ZNS-Beteiligung oder klinischen Anzeichen einer meningalen Beteiligung des multiplen Myeloms, einer Plasmazellleukämie, einer aktiven oder anamnestisch bekannten Autoimmunerkrankung, mit Ausnahme von Vitiligo, behobener atopischer Dermatitis im Kindesalter, POEMS-Syndrom, primärer Leichtkettenamyloidose und früherem Morbus Basedow, der auf Grundlage klinischer Symptome und Labortests euthyreot war.

Die Patienten erhielten TALVEY 0,4 mg/kg subkutan wöchentlich, nach zwei Step-up Dosen (0,01 und 0,06 mg/kg) in der ersten Therapiewoche, oder TALVEY 0,8 mg/kg subkutan zweiwöchentlich (alle 2 Wochen), nach drei Step-up Dosen (0,01, 0,06 und 0,3 mg/kg), jeweils bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität. Die Patienten wurden nach jeder Dosis TALVEY während der Step-up Phase zur Überwachung für mindestens 48 Stunden hospitalisiert.

Bei den 143 Patienten, die mit TALVEY 0,4 mg/kg wöchentlich behandelt wurden und keine vorherige T-Zell-Redirektionstherapie erhalten hatten, betrug das Durchschnittsalter 67 Jahre (Spanne: 46 bis 86 Jahre), 55 % waren männlich, 90 % waren weiß und 8 % waren schwarz oder afroamerikanisch. Die Patienten hatten im Median 5 (Spanne: 2 bis 13) vorangegangene Therapien erhalten, und 78 % der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) erhalten. Vierundneunzig Prozent (94 %) der Patienten waren refraktär gegenüber ihrer letzten Therapie, und 74 % waren refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem Anti-CD38-Antikörper. Von den 132 Patienten, bei denen zytogenetische Ausgangsdaten verfügbar waren, lagen bei 31 % der Patienten zytogenetische Hochrisikofaktoren vor (Vorhandensein von t(4:14), t(14:16) und/oder del(17p)). Dreißig Prozent (23 %) der Patienten hatten ein extramedulläres Plasmozytom.

Bei den 145 Patienten, die mit TALVEY 0,8 mg/kg zweiwöchentlich (alle 2 Wochen) behandelt wurden und keine vorherige T-Zell-Redirektionstherapie erhalten hatten, betrug das Durchschnittsalter 67 Jahre (Spanne: 38 bis 84 Jahre), 57 % waren männlich, 86 % waren weiß und 6 % waren schwarz oder afroamerikanisch. Die Patienten hatten im Median 5 (Spanne: 2 bis 17) vorangegangene Therapien erhalten, und 79 % der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten. Vierundneunzig Prozent (94 %) der Patienten waren refraktär gegenüber ihrer letzten Therapie, und 69 % waren refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Wirkstoff und einem Anti-CD38-Antikörper. Von den 128 Patienten, bei denen zytogenetische Ausgangsdaten verfügbar waren, lagen bei 29 % der Patienten zytogenetische Hochrisikofaktoren vor (Vorhandensein von t(4:14), t(14:16) und/oder del(17p)). Sechszwanzig Prozent (26 %) der Patienten hatten ein extramedulläres Plasmozytom.

Die Wirksamkeitsergebnisse basierten auf einer Gesamtansprechrate, die durch die Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses (Independent Review Committee, ICR) anhand der IMWG-Kriterien bestimmt wurde. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung bei den Patienten, die TALVEY 0,4 mg/kg wöchentlich erhielten, betrug 18,8 Monate; schätzungsweise 51,5 % der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, behielten das Ansprechen für mindestens 9 Monate bei.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse von MMY1001 (MonumenTAL-1) bei Patienten, die 0,4 mg/kg TALVEY wöchentlich erhielten

| | 0,4 mg/kg wöchentlich^a (N = 143) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Gesamtansprechrates (ORR = sCR+CR+VGPR+PR) | 106 (74,1 %) |
| 95 %-KI (%) | (66,1; 81,1) |
| Stringente komplette Remission (sCR) | 23,8 % |
| Komplette Remission (CR) | 9,8 % |
| Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) | 25,9 % |
| Partielles Ansprechen (PR) | 14,7 % |
| Dauer des Ansprechens (DOR) | |
| Anzahl der Responder | 106 |
| Mediane DOR (95 %-KI) (Monate) | 9,5 (6,7; 13,3) |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen | |
| Anzahl der Responder | 106 |
| Median (Spanne) (Monate) | 1,2 (0,2; 10,9) |
| MRD-Negativitätsrate^a | |
| MRD-Negativitätsrate bei allen behandelten Patienten, n (%) | 44 (30,8 %) |
| 95 %-KI (%) | (23,3; 39,0) |
| MRD-Negativitätsrate ^b bei Patienten mit CR oder sCR | |
| Anzahl der Patienten mit CR oder besser | N = 48 |
| MRD-Negativitätsrate, n (%) | 26 (54,2 %) |
| 95 %-KI (%) | (39,2; 68,6) |

KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)

^a Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Teilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der ersten Dosis und vor dem Fortschreiten der Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder einer anschließenden Anti-Myelom-Therapie einen MRD-negativen Status (Sensitivität bei 10^{-5}) erreichten.

^b Es wurden nur MRD-Bewertungen (Sensitivität bei 10^{-5}) innerhalb von 3 Monaten nach Erreichen einer CR/sCR bis zu Tod/Progression/Anschlusstherapie (exklusiv) berücksichtigt.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung bei den Patienten, die TALVEY 0,8 mg/kg zweiwöchentlich erhielten, betrug 12,7 Monate; schätzungsweise 76,3 % der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, behielten das Ansprechen für mindestens 9 Monate bei.

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse von MMY1001 (MonumenTAL-1) bei Patienten, die 0,8 mg/kg TALVEY zweiwöchentlich (alle 2 Wochen) erhielten

| | 0,8 mg/kg zweiwöchentlich (alle 2 Wochen)^a (N = 145) |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Gesamtansprechrates (ORR = sCR+CR+VGPR+PR) | 104 (71,7 %) |
| 95 %-KI (%) | (63,7; 78,9) |
| Stringente komplette Remission (sCR) | 29,7 % |
| Komplette Remission (CR) | 9,0 % |
| Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) | 22,1 % |
| Partielles Ansprechen (PR) | 11,0 % |
| Dauer des Ansprechens (DOR) | |
| Anzahl der Responder | 104 |
| Mediane DOR (95 %-KI) (Monate) | NA (13,0; NA) |
| Zeit bis zum ersten Ansprechen | |
| Anzahl der Responder | 104 |
| Median (Spanne) (Monate) | 1,3 (0,2; 9,2) |
| MRD-Negativitätsrate^a | |
| MRD-Negativitätsrate bei allen behandelten Patienten, n (%) | 43 (29,7 %) |
| 95 %-KI (%) | (22,4; 37,8) |
| MRD-Negativitätsrate ^b bei Patienten mit CR oder sCR | |
| Anzahl der Patienten mit CR oder besser | N = 56 |
| MRD-Negativitätsrate, n (%) | 24 (42,9 %) |
| 95 %-KI (%) | (29,7; 56,8) |

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse von MMY1001 (MonumenTAL-1) bei Patienten, die 0,8 mg/kg TALVEY zweiwöchentlich (alle 2 Wochen) erhielten

KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: nicht abschätzbar

- ^a Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Teilnehmer, die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der ersten Dosis und vor dem Fortschreiten der Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder einer anschließenden Anti-Myelom-Therapie einen MRD-negativen Status (Sensitivität bei 10^{-5}) erreichten.
- ^b Es wurden nur MRD-Bewertungen (Sensitivität bei 10^{-5}) innerhalb von 3 Monaten nach Erreichen einer CR/sCR bis zu Tod/Progression/Anschlusstherapie (exklusiv) berücksichtigt.

Die ORR-Ergebnisse waren in allen vordefinierten Untergruppen konsistent, einschließlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien, der Refraktärität gegenüber der vorherigen Therapie und des zytogenetischen Risikos bei Studienbeginn.

Immunogenität

In der MonumenTAL-1-Studie wurden 328 Patienten, die mit einer subkutanen Talquetamab-Monotherapie mit 0,4 mg/kg wöchentlich oder 0,8 mg/kg zweiwöchentlich (alle 2 Wochen), mit oder ohne vorherige T-Zell-Redirektionstherapie, behandelt wurden, auf Antikörper gegen Talquetamab untersucht. Nach einer Behandlung mit 0,4 mg/kg wöchentlich oder 0,8 mg/kg zweiwöchentlich (alle 2 Wochen) bildeten 106 von 328 Patienten (32,3 %) Anti-Talquetamab-Antikörper (ADA). Die begrenzte Zahl der ADA-positiven Studienteilnehmer und das Fehlen von Informationen über die neutralisierenden ADA lassen keine eindeutigen Schlüsse über die Auswirkungen der neutralisierenden ADA auf klinische Parameter zu.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TALVEY eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

0,4 mg/kg wöchentliche Dosis

Talquetamab zeigte nach subkutaner Anwendung eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 0,005 bis 0,8 mg/kg wöchentlich (das 0,0125- bis 2-Fache der empfohlenen wöchentlichen Dosis von 0,4 mg/kg). Das mittlere Akkumulationsverhältnis zwischen der 1. und der 7. wöchentlichen Dosis von Talquetamab 0,4 mg/kg betrug das 3,9- bzw. 4,5-Fache für C_{max} und AUC_{tau} .

Die pharmakokinetischen Parameter von Talquetamab nach der 1. und 7. empfohlenen wöchentlichen Dosis von 0,4 mg/kg sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter von Talquetamab nach der ersten und siebten empfohlenen wöchentlichen Dosis (0,4 mg/kg) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom in der MonumenTAL-1-Studie

| Pharmakokinetische Parameter | 1. Dosis von 0,4 mg/kg | 7. Dosis von 0,4 mg/kg |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| T_{max} (Tage) | 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}: Zeit bis zum Erreichen der C_{max}; C_{max}: maximale beobachtete Serumkonzentration von Talquetamab; C_{trough}: beobachtete Serumkonzentration von Talquetamab vor der nächsten Dosis; AUC_{tau}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das wöchentliche Dosierungsintervall. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, mit Ausnahme von T_{max}, welches als Median (Minimum–Maximum) angegeben ist.

0,8 mg/kg zweiwöchentliche Dosis

Talquetamab zeigte nach subkutaner Anwendung eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 0,8 mg/kg bis 1,2 mg/kg zweiwöchentlich (das 1,0- bis 1,5-Fache der empfohlenen zweiwöchentlichen Dosis von 0,8 mg/kg). Das mittlere Akkumulationsverhältnis zwischen der 1. und der 5. zweiwöchentlichen Dosis von Talquetamab 0,8 mg/kg betrug das 2,3- bzw. 2,2-Fache für C_{max} und AUC_{tau}.

Die pharmakokinetischen Parameter von Talquetamab nach der 1. und 5. empfohlenen zweiwöchentlichen Erhaltungsdosis von 0,8 mg/kg sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Pharmakokinetische Parameter von Talquetamab nach der ersten und fünften empfohlenen zweiwöchentlichen (alle 2 Wochen) Dosis (0,8 mg/kg) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom in der MonumenTAL-1-Studie

| Pharmakokinetische Parameter | 1. Dosis von 0,8 mg/kg | 5. Dosis von 0,8 mg/kg |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| T _{max} (Tage) | 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}: Zeit bis zum Erreichen der C_{max}; C_{max}: maximale beobachtete Serumkonzentration von Talquetamab; C_{trough}: beobachtete Serumkonzentration von Talquetamab vor der nächsten Dosis; AUC_{tau}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das zweiwöchentliche Dosierungsintervall. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, mit Ausnahme von T_{max}, welches als Median (Minimum–Maximum) angegeben ist.

Resorption

Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell betrug der typische Wert der Bioverfügbarkeit von Talquetamab bei subkutaner Anwendung 62 % im Vergleich zur intravenösen Anwendung.

Bei einem wöchentlichen Dosierungsschema von 0,4 mg/kg betrug die mediane (Spanne) T_{max} von Talquetamab nach der 1. und 7. Behandlungsdosis 3 (1 bis 8) Tage bzw. 2 (1 bis 6) Tage.

Bei einem zweiwöchentlichen (alle 2 Wochen) Dosierungsschema von 0,8 mg/kg betrug die mediane (Bereich) T_{max} von Talquetamab nach der 1. und 5. Behandlungsdosis 3 (2 bis 14) Tage bzw. 3 (1 bis 8) Tage.

Verteilung

Auf der Grundlage des populationspharmakokinetischen Modells betrug der typische Wert des Verteilungsvolumens 4,3 l (22 % CV (Variationskoeffizient)) für das zentrale Kompartiment und 5,8 l (83 % CV) für das periphere Kompartiment.

Elimination

Talquetamab wies sowohl eine lineare zeitunabhängige als auch eine zeitabhängige Clearance auf. Auf der Grundlage des populationspharmakokinetischen Modells und der Post-hoc-Parameter der

Teilnehmer, die subkutane Dosen erhielten (N = 392), beträgt die mediane Gesamt-Clearance 1,64 l/Tag bei der ersten Dosis und 0,80 l/Tag im Steady State. Die zeitabhängige Clearance machte bei der ersten Dosis 48,8 % der Gesamtclearance aus und nahm dann exponentiell auf < 5 % in Woche 16 ab. Das Konzentrations-Zeit-Profil in Woche 16 würde sowohl für das wöchentliche Schema mit 0,4 mg/kg als auch für das zweiwöchentliche Schema mit 0,8 mg/kg 90 % der Steady-State-Konzentration erreichen. Die mediane Halbwertszeit in der terminalen Phase betrug 7,56 Tage bei der ersten Dosis und 12,2 Tage im Steady State.

Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetische Analyse umfasste 86 % Weiße (n = 424), 9 % Schwarze (n = 43), 2,2 % Asiaten (n = 11) und 2,8 % Sonstige (n = 14). Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse hatten die Hautfarbe oder ethnische Abstammung, das Geschlecht und das Körpergewicht (Spanne: 40 bis 143 kg) keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Talquetamab.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von TALVEY wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und jünger nicht untersucht.

Ältere Patienten

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen, dass das Alter (33 bis 86 Jahre) keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Talquetamab hat. Für Patienten ≥ 85 Jahre lagen nur wenige Daten vor (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Anteil älterer Studienteilnehmer in den pharmakokinetischen (PK) Studien zu Talquetamab

| | Alter 65–74 (Anzahl älterer Teilnehmer/Gesamtzahl) | Alter 75–84 (Anzahl älterer Teilnehmer/Gesamtzahl) | Alter 85+ (Anzahl älterer Teilnehmer/Gesamtzahl) |
|------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| PK Studien | 181/492 | 73/492 | 1/492 |

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formellen Studien zu Talquetamab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen deuten darauf hin, dass eine leicht ($60 \text{ ml/min} \leq \text{absolute glomeruläre Filtrationsrate (GFR)} < 90 \text{ ml/min}$) oder mäßig ($30 \text{ ml/min} \leq \text{absolute GFR} < 60 \text{ ml/min}$) eingeschränkte Nierenfunktion die Pharmakokinetik von Talquetamab nicht wesentlich beeinflusst. Es liegen keine Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formellen Studien zu Talquetamab bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion durchgeführt.

Unter Verwendung der NCI-Klassifikation deuten die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen darauf hin, dass eine leicht eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1 bis $1,5 \times$ obere Normgrenze (ULN) und beliebige Werte der Aspartataminotransferase (AST) oder des Gesamtbilirubins \leq ULN und $\text{AST} > \text{ULN}$) die Pharmakokinetik von Talquetamab nicht signifikant beeinflussen. Es liegen nur begrenzte Daten (n = 2) von Studienteilnehmern mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor; es liegen keine Daten von Studienteilnehmern mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ein Werkzeugmolekül (Tool Molecule) war in allgemeinen Toxizitätsstudien bei Cynomolgus-Affen gut verträglich, aber die Ergebnisse dieser Studien, die bei normalen, gesunden Affen durchgeführt wurden, lassen sich nur begrenzt auf Patienten mit multiplem Myelom übertragen.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Talquetamab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Talquetamab auf die Reproduktion und die fetale Entwicklung durchgeführt. Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Talquetamab auf die Fertilität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Essigsäure 99 % (E 260)
Polysorbat 20 (E 432)
Natriumacetat-Trihydrat (E 262)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

15 Monate

Vorbereitete Spritze

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und anschließend bis zu 24 Stunden bei 15 °C bis 30 °C nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten soll das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Das Produkt ist zu verwerfen, wenn es länger als 24 Stunden gekühlt oder länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurde.

Die vorbereitete Spritze soll vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TALVEY 2 mg/ml Injektionslösung

1,5 ml Injektionslösung in einer Typ-1-Glasdurchstechflasche mit Elastomerstopfen und Aluminiumdichtung mit hellgrüner Flip-off-Kappe, die 3 mg Talquetamab enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

TALVEY 40 mg/ml Injektionslösung

1 ml Injektionslösung in einer Typ-1-Glasdurchstechflasche mit Elastomerstopfen und Aluminiumdichtung mit violetter Flip-off-Kappe, die 40 mg Talquetamab enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die TALVEY Durchstechflaschen werden als gebrauchsfertige Injektionslösung geliefert, die vor der Anwendung nicht verdünnt werden muss.

Durchstechflaschen mit unterschiedlichen Konzentrationen von TALVEY sollen nicht kombiniert werden, um die Behandlungsdosis zu erreichen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von TALVEY ist eine aseptische Technik anzuwenden.

Vorbereitung von TALVEY

- Für die Vorbereitung von TALVEY wird auf die folgenden Referenztabellen verwiesen.
 - Bestimmen Sie anhand von Tabelle 13 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,01 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche TALVEY 2 mg/ml.

Tabelle 13: Dosis 0,01 mg/kg: Injektionsvolumen unter Verwendung der Durchstechflaschen TALVEY 2 mg/ml

| | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis ^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der |
|-------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| | | | | Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,5 ml) |
| Dosis 0,01 mg/kg: | 35 bis 39 | 0,38 | 0,19 | 1 |
| | 40 bis 45 | 0,42 | 0,21 | 1 |
| | 46 bis 55 | 0,5 | 0,25 | 1 |
| | 56 bis 65 | 0,6 | 0,3 | 1 |
| | 66 bis 75 | 0,7 | 0,35 | 1 |
| | 76 bis 85 | 0,8 | 0,4 | 1 |
| | 86 bis 95 | 0,9 | 0,45 | 1 |
| | 96 bis 105 | 1,0 | 0,5 | 1 |
| | 106 bis 115 | 1,1 | 0,55 | 1 |
| | 116 bis 125 | 1,2 | 0,6 | 1 |
| | 126 bis 135 | 1,3 | 0,65 | 1 |
| | 136 bis 145 | 1,4 | 0,7 | 1 |
| | 146 bis 155 | 1,5 | 0,75 | 1 |
| 156 bis 160 | 1,6 | 0,8 | 1 | |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 14 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,06 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche TALVEY 2 mg/ml.

Tabelle 14: Dosis 0,06 mg/kg: Injektionsvolumen unter Verwendung der Durchstechflaschen TALVEY 2 mg/ml

| Dosis 0,06 mg/kg: | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,5 ml) |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| | 35 bis 39 | 2,2 | 1,1 | 1 |
| | 40 bis 45 | 2,6 | 1,3 | 1 |
| | 46 bis 55 | 3 | 1,5 | 1 |
| | 56 bis 65 | 3,6 | 1,8 | 2 |
| | 66 bis 75 | 4,2 | 2,1 | 2 |
| | 76 bis 85 | 4,8 | 2,4 | 2 |
| | 86 bis 95 | 5,4 | 2,7 | 2 |
| | 96 bis 105 | 6 | 3 | 2 |
| | 106 bis 115 | 6,6 | 3,3 | 3 |
| | 116 bis 125 | 7,2 | 3,6 | 3 |
| | 126 bis 135 | 7,8 | 3,9 | 3 |
| | 136 bis 145 | 8,4 | 4,2 | 3 |
| 146 bis 155 | 9 | 4,5 | 3 | |
| 156 bis 160 | 9,6 | 4,8 | 4 | |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 15 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,4 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche TALVEY 40 mg/ml.

Tabelle 15: Dosis 0,4 mg/kg: Injektionsvolumen mit TALVEY 40 mg/ml Durchstechflaschen

| Dosis 0,4 mg/kg: | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,0 ml) |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| | 35 bis 39 | 14,8 | 0,37 | 1 |
| | 40 bis 45 | 16 | 0,4 | 1 |
| | 46 bis 55 | 20 | 0,5 | 1 |
| | 56 bis 65 | 24 | 0,6 | 1 |
| | 66 bis 75 | 28 | 0,7 | 1 |
| | 76 bis 85 | 32 | 0,8 | 1 |
| | 86 bis 95 | 36 | 0,9 | 1 |
| | 96 bis 105 | 40 | 1 | 1 |
| | 106 bis 115 | 44 | 1,1 | 2 |
| | 116 bis 125 | 48 | 1,2 | 2 |
| | 126 bis 135 | 52 | 1,3 | 2 |
| | 136 bis 145 | 56 | 1,4 | 2 |
| | 146 bis 155 | 60 | 1,5 | 2 |
| | 156 bis 160 | 64 | 1,6 | 2 |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 16 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,8 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche TALVEY 40 mg/ml.

Tabelle 16: Dosis 0,8 mg/kg: Injektionsvolumen mit TALVEY 40 mg/ml Durchstechflaschen

| Dosis 0,8 mg/kg: | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,0 ml) |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| | 35 bis 39 | 29,6 | 0,74 | 1 |
| | 40 bis 45 | 34 | 0,85 | 1 |
| | 46 bis 55 | 40 | 1 | 1 |
| | 56 bis 65 | 48 | 1,2 | 2 |
| | 66 bis 75 | 56 | 1,4 | 2 |
| | 76 bis 85 | 64 | 1,6 | 2 |
| | 86 bis 95 | 72 | 1,8 | 2 |
| | 96 bis 105 | 80 | 2 | 2 |
| | 106 bis 115 | 88 | 2,2 | 3 |
| | 116 bis 125 | 96 | 2,4 | 3 |
| | 126 bis 135 | 104 | 2,6 | 3 |
| 136 bis 145 | 112 | 2,8 | 3 | |
| 146 bis 155 | 120 | 3 | 3 | |
| 156 bis 160 | 128 | 3,2 | 4 | |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Überprüfen Sie, ob die TALVEY Injektionslösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.
- Die TALVEY Durchstechflasche in der entsprechenden Stärke aus der Kühlung (2 °C – 8 °C) nehmen und bei Bedarf mindestens 15 Minuten lang auf Umgebungstemperatur (15 °C – 30 °C) bringen. Erwärmen Sie TALVEY nicht auf andere Art und Weise.
- Sobald Temperaturgleichheit erreicht ist, schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig für etwa 10 Sekunden, um den Inhalt zu mischen. Nicht schütteln.
- Ziehen Sie das erforderliche Injektionsvolumen von TALVEY mit einer Transferkanüle aus der/den Durchstechflasche(n) in eine entsprechend große Spritze auf.
 - Das einzelne Injektionsvolumen darf 2,0 ml nicht überschreiten. Teilen Sie Dosen, bei denen mehr als 2,0 ml benötigt werden, gleichmäßig auf mehrere Spritzen auf.
- TALVEY ist mit Injektionskanülen aus Edelstahl und Spritzenmaterial aus Polypropylen oder Polycarbonat kompatibel.
- Ersetzen Sie die Transferkanüle durch eine Injektionskanüle der entsprechenden Größe.
- Wenn die vorbereitete Spritze im Kühlschrank aufbewahrt wird, lassen Sie die Lösung vor der Anwendung auf Umgebungstemperatur kommen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschrieben und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem TALVEY vermarktet wird, alle Patienten/Pflegekräfte, die voraussichtlich Talquetamab anwenden werden, Zugang zu der Patientenkarte haben bzw. diese ausgehändigt bekommen, die die Patienten über die Risiken von CRS informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen entsprechenden Warnhinweis für das behandelnde medizinische Fachpersonal, dass der Patient Talquetamab erhält.

Die Patientenkarte enthält folgende Schlüsselaussagen:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von CRS und neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen von CRS oder neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS, dringend ein Arzt aufgesucht oder ein Notarzt gerufen werden sollte
- Eine Erinnerung daran, dass Patienten 48 Stunden nach Anwendung aller Dosen des Step-up Dosierungsschemas in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben sollten, in der sie Talquetamab erhalten haben
- Kontaktinformationen des verschreibenden Arztes.

Aufklärungsprogramm für Angehörige des Gesundheitswesens

Vor der Markteinführung von Talquetamab in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Schulungsmaterials einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Talquetamab vermarktet wird, alle Angehörigen des Gesundheitswesens, von denen erwartet wird, dass sie Talquetamab verschreiben oder anwenden, medizinisches Schulungsmaterial erhalten, um:

- die Aufmerksamkeit für das Risiko neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erhöhen und Empfehlungen zur Risikominimierung, einschließlich Informationen über Häufigkeiten, Schweregrade und Zeiten bis zum Auftreten, die bei mit Talquetamab behandelten Patienten beobachtet wurden, zu geben
- eine Erkennung von neurologischen Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erleichtern
- eine Behandlung neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erleichtern
- die Überwachung neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, zu erleichtern
- sicherzustellen, dass Nebenwirkungen angemessen und in geeigneter Weise gemeldet werden.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Talquetamab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit bei oder nach der letzten Therapie fortgeschritten ist, legt der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Studie 64407564MMY3002 vor, einer randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Talquetamab SC in Kombination mit Daratumumab SC | April 2027 |

| Beschreibung | Fällig am |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| und Pomalidomid (Tal-DP) oder Talquetamab SC in Kombination mit Daratumumab SC (Tal-D) gegenüber Daratumumab SC, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) bei Teilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom. | |
| Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitsicherheit bei Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mit ≥ 3 vorherigen Therapielinien behandelt wurden, einschließlich eines immunmodulatorischen Wirkstoffs, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und bei denen die Krankheit bei oder nach der letzten Therapie fortgeschritten ist, legt der Zulassungsinhaber einen aktualisierten Sicherheitsbericht zu 64407564MMY1001 vor, einer First-in-Human, offenen Dosis-Eskalationsstudie der Phase I/II zu Talquetamab, einem humanisierten, bispezifischen GPRC5D x CD3-Antikörper, bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom. | September 2024 |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (2 mg/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TALVEY 2 mg/ml Injektionslösung
Talquetamab

2. WIRKSTOFF

Eine 1,5-ml-Durchstechflasche enthält 3 mg Talquetamab (2 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 % (E 260), Polysorbat 20 (E 432), Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
3 mg/1,5 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1748/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE (2 mg/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

TALVEY 2 mg/ml Injektion
Talquetamab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 mg/1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (40 mg/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TALVEY 40 mg/ml Injektionslösung
Talquetamab

2. WIRKSTOFF

Eine 1-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Talquetamab (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 % (E 260), Polysorbat 20 (E 432), Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/1 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1748/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE (40 mg/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

TALVEY 40 mg/ml Injektion
Talquetamab
talquetamabum
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Talvey 2 mg/ml Injektionslösung Talvey 40 mg/ml Injektionslösung

Talquetamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Talvey und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Talvey bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Talvey angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Talvey aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Talvey und wofür wird es angewendet?

Talvey ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Talquetamab enthält. Talquetamab ist ein Antikörper, d. h. eine Art von Protein, das bestimmte Ziele in Ihrem Körper erkennt und an diese bindet. Es wurde so konzipiert, dass es an das Protein GPRC5D (G-Proteingekoppelter Rezeptor der Familie C, Gruppe 5, Mitglied D) bindet, das auf Krebszellen des multiplen Myeloms vorkommt, und an CD3, ein Protein, das auf T-Zellen (eine Art von weißen Blutzellen) vorkommt. T-Zellen sind Teil der natürlichen Abwehr des Körpers und helfen, den Körper vor Infektionen zu schützen. Sie können auch Krebszellen zerstören. Wenn dieses Arzneimittel an diese Zellen bindet, bringt es die Krebszellen und die T-Zellen nah zueinander. Dadurch können die T-Zellen die Krebszellen des multiplen Myeloms zerstören.

Talvey wird zur Behandlung von Erwachsenen mit multiplen Myelom, einem Knochenmarkkrebs, angewendet.

Es wird bei Patienten angewendet, die bereits mindestens drei andere Behandlungen erhalten hatten, die jedoch nicht oder nicht mehr gewirkt haben.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Talvey bei Ihnen angewendet wird?

Talvey darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Talquetamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Talvey darf nicht bei Ihnen angewendet werden, wenn der oben genannte Punkt auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Talvey bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Talvey bei Ihnen angewendet wird.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Es gibt schwerwiegende Nebenwirkungen, die nach Beginn der Anwendung von Talvey auftreten können. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn diese auftreten, da möglicherweise eine sofortige ärztliche Behandlung erforderlich ist.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben:

- Anzeichen eines Zustands, der als „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (CRS) bekannt ist. CRS ist eine schwerwiegende Immunreaktion mit Symptomen wie Fieber, niedrigem Blutdruck, Schüttelfrost, Schwierigkeiten beim Atmen, Ermüdung, Kopfschmerzen, schnellem Herzschlag und erhöhtem Gehalt an Leberenzymen im Blut.
- Auswirkungen auf das Nervensystem. Zu den Symptomen gehören Verwirrung, Orientierungslosigkeit, Schläfrigkeit, verminderte Aufmerksamkeit und langsames oder erschwertes Denken, verändertes Denken oder vermindertes Bewusstsein, Verwirrung, Schwierigkeiten beim Sprechen und Verstehen von Sprache. Manche dieser Symptome können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die als „immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) bezeichnet wird.
- Probleme mit dem Mund, wie zum Beispiel Geschmacksverlust, Mundtrockenheit, Schwierigkeiten beim Schlucken und Entzündung der Mundschleimhaut.
- Hautprobleme, wie zum Beispiel Hautausschlag, Rötungen und Probleme mit den Nägeln.
- Hitzegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Frösteln, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund können Anzeichen einer Infektion sein.

Talvey und Impfstoffe

Bitte sprechen mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Talvey bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder bei Ihnen eine Impfung geplant ist. Ihr Immunsystem (die natürliche Abwehr des Körpers) reagiert möglicherweise nicht so gut auf die Impfung, wenn dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Sie sollen mindestens 4 Wochen vor Beginn Ihrer Behandlung mit Talvey und bis mindestens 4 Wochen nach Anwendung Ihrer letzten Dosis keine Lebendimpfstoffe, eine bestimmte Art von Impfstoffen, erhalten.

Tests und Untersuchungen

Bevor Talvey bei Ihnen angewendet wird, wird Ihr Arzt Ihr Blutbild untersuchen, um die Konzentration verschiedener Blutzellen zu bestimmen und um auf Anzeichen einer Infektion zu testen. Infektionen werden behandelt, bevor die Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihnen beginnt.

Nachdem Talvey bei Ihnen angewendet wurde, wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen überwachen und auch regelmäßig Ihr Blutbild kontrollieren, da die Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile abnehmen kann, wenn dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Talvey darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da das Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde und nicht bekannt ist, wie dieses Arzneimittel bei ihnen wirkt.

Anwendung von Talvey zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch rezeptfreie und pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Schwangerschaft und Empfängnisverhütung

Talvey kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Die Auswirkungen von Talvey auf den sich entwickelnden Fetus sind nicht bekannt, und ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Talvey eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung überprüfen, ob Sie schwanger sind.

Wenn Ihre Partnerin während Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn dieses Arzneimittel bei Ihnen während der Schwangerschaft angewendet wurde, soll Ihr Neugeborenes frühestens im Alter von mindestens vier Wochen mit Lebendimpfstoffen geimpft werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Talvey in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob der Nutzen des Stillens größer ist als das Risiko für Ihr Baby. Wenn Sie und Ihr Arzt beschließen, die Einnahme dieses Arzneimittels zu beenden, sollen Sie 3 Monate lang nach Beendigung der Behandlung nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Manche Menschen können sich während der Behandlung mit Talvey müde, schwindlig oder verwirrt fühlen. Fahren Sie nicht Auto, benutzen Sie keine Werkzeuge und bedienen Sie keine Maschinen nach Erhalt Ihrer ersten Dosis bis mindestens 48 Stunden nach Erhalt Ihrer ersten Behandlungsdosis Talvey oder wie von Ihrem Arzt angeordnet.

Talvey enthält Natrium

Talvey enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Talvey angewendet?

Wie viel angewendet wird

Talvey wird bei Ihnen unter Aufsicht eines Arztes angewendet, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom hat. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Talvey Sie erhalten. Die Dosis von Talvey hängt von Ihrem Körpergewicht ab.

Talvey wird entweder einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen, abhängig von der Dosis, wie folgt angewendet:

0,4 mg/kg einmal pro Woche:

- Bei Ihrer ersten Dosis erhalten Sie 0,01 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

- Bei Ihrer zweiten Dosis, welche Sie 2 bis 4 Tage später erhalten, erhalten Sie 0,06 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Bei Ihrer dritten Dosis erhalten Sie 2 bis 4 Tage nach der zweiten Dosis eine „Behandlungsdosis“ von 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Nach Ihrer dritten Dosis erhalten Sie anschließend einmal pro Woche eine „Behandlungsdosis“.
- Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie Sie von Talvey profitieren.

Ihr Arzt wird Sie nach jeder Ihrer ersten drei Dosen auf Nebenwirkungen überwachen. Er wird dies einmal täglich jeweils 2 Tage lang nach jeder Dosis tun. Nach jeder Ihrer ersten drei Dosen sollen Sie sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten, für den Fall, dass es bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommt.

Wenn nach einer Ihrer ersten beiden Dosen bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, bis zu 7 Tage lang zu warten, bevor Sie die nächste Dosis erhalten.

0,8 mg/kg einmal alle 2 Wochen:

- Bei Ihrer ersten Dosis erhalten Sie 0,01 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Bei Ihrer zweiten Dosis, welche Sie 2 bis 4 Tage später erhalten, erhalten Sie 0,06 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Bei Ihrer dritten Dosis, welche Sie 2 bis 4 Tage später erhalten, erhalten Sie 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Bei Ihrer vierten Dosis erhalten Sie anschließend 2 bis 4 Tage nach der dritten Dosis eine „Behandlungsdosis“ von 0,8 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Nach Ihrer vierten Dosis erhalten Sie anschließend alle 2 Wochen eine „Behandlungsdosis“.
- Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie Sie von Talvey profitieren.

Ihr Arzt wird Sie nach jeder Ihrer ersten vier Dosen auf Nebenwirkungen überwachen. Er wird dies einmal täglich jeweils 2 Tage lang nach jeder Dosis tun. Nach jeder Ihrer ersten vier Dosen sollen Sie sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten, für den Fall, dass es bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommt.

Wenn nach einer Ihrer ersten drei Dosen bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, bis zu 7 Tage lang zu warten, bevor Sie die nächste Dosis erhalten.

Die Entscheidung, ob die 0,4 mg/kg einmal wöchentlich oder die 0,8 mg/kg alle zwei Wochen angewendet werden, soll in Absprache mit Ihrem Arzt getroffen werden.

Wie das Arzneimittel angewendet wird

Die Anwendung von Talvey erfolgt durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal als Injektion unter die Haut („subkutane“ Injektion). Die Injektion erfolgt in die Bauchgegend (Abdomen) oder in den Oberschenkel.

Arzneimittel, die während der Behandlung mit Talvey angewendet werden

Vor den ersten drei Dosen Talvey (wenn Sie 0,4 mg/kg Körpergewicht erhalten) bzw. den ersten vier Dosen Talvey (wenn Sie 0,8 mg/kg Körpergewicht erhalten) erhalten Sie Arzneimittel, die dazu beitragen, das Risiko für Nebenwirkungen zu verringern. Hierzu können folgende Arzneimittel gehören:

- Arzneimittel zur Behandlung allergischer Reaktionen (Antihistaminika)
- Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen (Kortikosteroide)
- Arzneimittel gegen Fieber (z. B. Paracetamol)

Möglicherweise erhalten Sie diese Arzneimittel auch bei späteren Dosen von Talvey, je nachdem, welche Symptome Sie haben.

Je nach Symptomen oder medizinischer Vorgeschichte erhalten Sie möglicherweise auch zusätzliche Arzneimittel.

Wenn bei Ihnen mehr Talvey angewendet wurde, als angewendet werden sollte

Sie erhalten dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Falls Sie zu viel (eine Überdosis) erhalten haben, wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen untersuchen.

Wenn Sie Ihren Termin für die Anwendung von Talvey vergessen haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie zu allen Terminen erscheinen, um sicherzugehen, dass Ihre Behandlung funktioniert. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, die schwer sein und zum Tod führen können.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), eine schwerwiegende Immunreaktion, die Ihr Nervensystem beeinträchtigen kann. Einige der Symptome sind:
 - Verwirrtheitsgefühl
 - verminderte Aufmerksamkeit und Wahrnehmung
 - Orientierungslosigkeit
 - Schläfrigkeit
 - geringe Energie
 - langsames und erschwertes Denken
- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), eine schwerwiegende Immunreaktion. Ein CRS kann Symptome verursachen wie:
 - Fieber
 - niedriger Blutdruck
 - Schüttelfrost
 - niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
 - Kopfschmerzen
 - schneller Herzschlag
 - erhöhter Gehalt von Leberenzymen im Blut
- geringe Anzahl von Neutrophilen (Neutropenie), einer Art von weißen Blutkörperchen, die helfen, Infektionen zu bekämpfen
- geringe Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie), die zur Blutgerinnung beitragen

Wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen

Nachstehend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Nagelprobleme
- Schmerzen in Muskeln und Knochen (muskuloskelettale Schmerzen)

- geringe Anzahl von roten Blutkörperchen (Anämie)
- Müdigkeitsgefühl
- Schüttelfrost
- Gewichtsverlust
- auffällig trockene Haut oder Schleimhäute, wie zum Beispiel an Mund und Augen (Xerose)
- geringe Anzahl von Lymphozyten (Lymphopenie), einer Art von weißen Blutkörperchen
- Probleme beim Ausführen oder Kontrollieren von Bewegungen (motorische Dysfunktion)
- Schwindelgefühl
- Nervenschäden, die Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Verlust des Schmerzempfindens verursachen können (sensorische Neuropathie)
- Schädigung oder Erkrankung, die die Gehirnfunktion beeinträchtigt (Enzephalopathie)
- Durchfall
- Übelkeit
- Verstopfung
- Magenschmerzen
- Erbrechen
- Infektion der Nase, Nasennebenhöhlen oder des Rachens (Infektion der oberen Atemwege)
- Juckreiz (Pruritus)
- verminderter Appetit
- Schmerzen
- geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- niedriger Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie)
- niedriger Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie)
- niedriger Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie)
- niedrige Konzentration von Immunglobulinen, einer Art von Antikörpern im Blut (Hypogammaglobulinämie), was die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen kann
- Schwellungen aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen im Körper (Ödeme)
- Reizung oder Schmerzen an der Injektionsstelle
- erhöhter Gehalt an Leberenzymen im Blut
- COVID-19-Infektion
- Bluttests können zeigen, dass es länger dauert, bis das Blut gerinnt (Fibrinogen ist verringert, INR-Wert (Wert zur Bestimmung der Blutgerinnung) ist erhöht und die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ist verlängert)
- bakterielle Infektion
- Mundschmerzen
- Pilzinfektion
- Fieber (Pyrexie)
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Husten
- Probleme mit dem Mund und beim Schlucken, wie zum Beispiel Veränderung des Geschmackssinns (Dysgeusie), Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden (Dysphagie) und Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Hautprobleme, einschließlich Hautausschlag

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Haarverlust
- Blutung, die schwerwiegend sein kann (Hämorrhagie)
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Virusinfektion
- Blutvergiftung (Sepsis)
- niedrige Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen (Neutrophile), mit Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in **Anhang V** aufgeführte **nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Talvey aufzubewahren?

Talvey wird von Ihrem Arzt in der Praxis oder im Krankenhaus aufbewahrt. Die folgenden Informationen richten sich daher in erster Linie an das medizinische Fachpersonal.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Durchstechflaschenetikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung des Arzneimittels auf Partikel oder Verfärbungen. Die Lösung soll farblos bis hellgelb sein. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Arzneimittel dürfen nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Das medizinische Fachpersonal wird Arzneimittel entsorgen, die nicht mehr verwendet werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Talvey enthält

- Der Wirkstoff ist Talquetamab. Talvey ist in zwei verschiedenen Stärken erhältlich:
 - 2 mg/ml – eine 1,5-ml-Durchstechflasche enthält 3 mg Talquetamab
 - 40 mg/ml – eine 1-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Talquetamab
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumedetat (Ph.Eur.), Essigsäure 99 % (E 260), Polysorbat 20 (E 432), Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Saccharose, Wasser für Injektionszwecke (siehe „Talvey enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie Talvey aussieht und Inhalt der Packung

Talvey ist eine Injektionslösung (Injektion) und eine farblose bis hellgelbe Flüssigkeit. Talvey wird in einer Kartonpackung mit 1 Glasdurchstechflasche geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

Polska

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

Portugal

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

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 hf.
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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@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
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

<----->

Die folgenden Informationen sind für das medizinische Fachpersonal bestimmt:

Die Talvey Durchstechflaschen werden als gebrauchsfertige Injektionslösung geliefert, die vor der Anwendung nicht verdünnt werden muss.

Durchstechflaschen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Talvey sollen nicht kombiniert werden, um die Behandlungsdosis zu erreichen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von Talvey ist eine aseptische Technik anzuwenden.

Vorbereitung von Talvey

- Für die Vorbereitung von Talvey wird auf die folgenden Referenztabellen verwiesen.
 - Bestimmen Sie anhand von Tabelle 1 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,01 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche Talvey 2 mg/ml.

Tabelle 1: Dosis 0,01 mg/kg: Injektionsvolumen unter Verwendung der Durchstechflaschen Talvey 2 mg/ml

| | Körpergewicht | Gesamtdosis ^a | Injektionsvolumen | Anzahl der |
|------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|
| | t (kg) | (mg) | n (ml) | Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,5 ml) |
| Dosis 0,01 mg/kg: | 35 bis 39 | 0,38 | 0,19 | 1 |
| | 40 bis 45 | 0,42 | 0,21 | 1 |
| | 46 bis 55 | 0,5 | 0,25 | 1 |
| | 56 bis 65 | 0,6 | 0,3 | 1 |
| | 66 bis 75 | 0,7 | 0,35 | 1 |
| | 76 bis 85 | 0,8 | 0,4 | 1 |
| | 86 bis 95 | 0,9 | 0,45 | 1 |
| | 96 bis 105 | 1,0 | 0,5 | 1 |
| | 106 bis 115 | 1,1 | 0,55 | 1 |
| | 116 bis 125 | 1,2 | 0,6 | 1 |
| | 126 bis 135 | 1,3 | 0,65 | 1 |
| | 136 bis 145 | 1,4 | 0,7 | 1 |
| | 146 bis 155 | 1,5 | 0,75 | 1 |
| | 156 bis 160 | 1,6 | 0,8 | 1 |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 2 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,06 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche Talvey 2 mg/ml.

Tabelle 2: Dosis 0,06 mg/kg: Injektionsvolumen unter Verwendung der Durchstechflaschen Talvey 2 mg/ml

| | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis ^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der Durchstechflaschen |
|--------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | | | | (1 Durchstechflasche = 1,5 ml) |
| Dosis 0,06 mg/kg: | 35 bis 39 | 2,2 | 1,1 | 1 |
| | 40 bis 45 | 2,6 | 1,3 | 1 |
| | 46 bis 55 | 3 | 1,5 | 1 |
| | 56 bis 65 | 3,6 | 1,8 | 2 |
| | 66 bis 75 | 4,2 | 2,1 | 2 |
| | 76 bis 85 | 4,8 | 2,4 | 2 |
| | 86 bis 95 | 5,4 | 2,7 | 2 |
| | 96 bis 105 | 6 | 3 | 2 |
| | 106 bis 115 | 6,6 | 3,3 | 3 |
| | 116 bis 125 | 7,2 | 3,6 | 3 |
| | 126 bis 135 | 7,8 | 3,9 | 3 |
| | 136 bis 145 | 8,4 | 4,2 | 3 |
| | 146 bis 155 | 9 | 4,5 | 3 |
| 156 bis 160 | 9,6 | 4,8 | 4 | |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 3 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,4 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche Talvey 40 mg/ml.

Tabelle 3: Dosis 0,4 mg/kg: Injektionsvolumen mit Talvey 40 mg/ml Durchstechflaschen

| | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis ^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der Durchstechflaschen |
|-------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | | | | (1 Durchstechflasche = 1,0 ml) |
| Dosis 0,4 mg/kg: | 35 bis 39 | 14,8 | 0,37 | 1 |
| | 40 bis 45 | 16 | 0,4 | 1 |
| | 46 bis 55 | 20 | 0,5 | 1 |
| | 56 bis 65 | 24 | 0,6 | 1 |
| | 66 bis 75 | 28 | 0,7 | 1 |
| | 76 bis 85 | 32 | 0,8 | 1 |
| | 86 bis 95 | 36 | 0,9 | 1 |
| | 96 bis 105 | 40 | 1 | 1 |
| | 106 bis 115 | 44 | 1,1 | 2 |
| | 116 bis 125 | 48 | 1,2 | 2 |
| | 126 bis 135 | 52 | 1,3 | 2 |
| | 136 bis 145 | 56 | 1,4 | 2 |
| | 146 bis 155 | 60 | 1,5 | 2 |
| 156 bis 160 | 64 | 1,6 | 2 | |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Bestimmen Sie anhand von Tabelle 4 die Gesamtdosis, das Injektionsvolumen und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten für die Dosis von 0,8 mg/kg unter Verwendung der Durchstechflasche Talvey 40 mg/ml.

Tabelle 4: Dosis 0,8 mg/kg: Injektionsvolumen mit Talvey 40 mg/ml Durchstechflaschen

| Dosis 0,8 mg/kg: | Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis^a (mg) | Injektionsvolumen (ml) | Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,0 ml) |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| | 35 bis 39 | 29,6 | 0,74 | 1 |
| | 40 bis 45 | 34 | 0,85 | 1 |
| | 46 bis 55 | 40 | 1 | 1 |
| | 56 bis 65 | 48 | 1,2 | 2 |
| | 66 bis 75 | 56 | 1,4 | 2 |
| | 76 bis 85 | 64 | 1,6 | 2 |
| | 86 bis 95 | 72 | 1,8 | 2 |
| | 96 bis 105 | 80 | 2 | 2 |
| | 106 bis 115 | 88 | 2,2 | 3 |
| | 116 bis 125 | 96 | 2,4 | 3 |
| | 126 bis 135 | 104 | 2,6 | 3 |
| 136 bis 145 | 112 | 2,8 | 3 | |
| 146 bis 155 | 120 | 3 | 3 | |
| 156 bis 160 | 128 | 3,2 | 4 | |

^a Die Gesamtdosis (mg) wird auf der Grundlage des gerundeten Injektionsvolumens (ml) berechnet.

- Überprüfen Sie, ob die Talvey Injektionslösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.
- Die Talvey Durchstechflasche in der entsprechenden Stärke aus der Kühlung (2 °C – 8 °C) nehmen und bei Bedarf mindestens 15 Minuten lang auf Umgebungstemperatur (15 °C – 30 °C) bringen. Erwärmen Sie Talvey nicht auf andere Art und Weise.
- Sobald Temperaturgleichheit erreicht ist, schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig für etwa 10 Sekunden, um den Inhalt zu mischen. Nicht schütteln.
- Ziehen Sie das erforderliche Injektionsvolumen von Talvey mit einer Transferkanüle aus der/den Durchstechflasche(n) in eine entsprechend große Spritze auf.
 - Das einzelne Injektionsvolumen darf 2,0 ml nicht überschreiten. Teilen Sie Dosen, bei denen mehr als 2,0 ml benötigt werden, gleichmäßig auf mehrere Spritzen auf.
- Talvey ist mit Injektionskanülen aus Edelstahl und Spritzenmaterial aus Polypropylen oder Polycarbonat kompatibel.
- Ersetzen Sie die Transferkanüle durch eine Injektionskanüle der entsprechenden Größe.

Anwendung von Talvey

- Talvey darf nur durch subkutane Injektion angewendet werden.
- Talvey soll von Ärzten mit geeigneter medizinischer Ausrüstung und medizinischem Fachpersonal angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich CRS, zu behandeln.
- Injizieren Sie die erforderliche Menge Talvey in das Subkutangewebe am Bauch (bevorzugte Injektionsstelle). Alternativ kann Talvey auch an anderen Stellen (z. B. am Oberschenkel) in das Subkutangewebe injiziert werden. Wenn mehrere Injektionen erforderlich sind, sollen die Talvey-Injektionen in einem Abstand von mindestens 2 cm zueinander erfolgen.
- Injizieren Sie nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder nicht intakt ist.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

SCHLUSSEFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.