▼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 (GPRC5D) und gegen Cluster of Differentiation 3 (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 Körpergewicht 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 Körpergewicht 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]	0,4 mg/kg
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]	0,8 mg/kg

[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 sollen 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).

- Corticosteroid (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.

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]	Corticosteroide[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: • 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 Corticosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.
Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C[d] mit entweder: • 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 Corticosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.

Tabelle 3: Empfehlungen für die Behandlung von CRS

CRS-Grad[a]	Maßnahmen bez. TALVEY	Tocilizumab[b]	Corticosteroide[c]
Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C[d] mit entweder: • 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).	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.	Wie oben oder nach ärztlichem Ermessen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage. Tritt keine Besserung ein oder verschlechtert sich der Zustand, alternative Immunsuppressiva[c] in Betracht ziehen.

[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 Corticosteroide) maskiert werden kann.
[e] Eine Low-Flow-Nasenkanüle entspricht ≤ 6 l/min, eine High-Flow-Nasenkanüle 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
Grad 1 ICE[c]-Score 7–9 oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: wacht spontan auf.	Behandlung des CRS gemäß Tabelle 3. Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.	Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.
	Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das ICANS abgeklungen ist. Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.	

Tabelle 4: Empfehlungen für die Behandlung von ICANS

ICANS-Grad[a, b]	Mit gleichzeitigem CRS	Ohne gleichzeitiges CRS
Grad 2 ICE[c]-Score 3–6 oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: wacht auf Ansprache auf.	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung des CRS. Tritt nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung ein, Anwendung von Dexamethason[e] 10 mg intravenös alle 6 Stunden, sofern nicht bereits andere Corticosteroide angewendet werden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	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.
	Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das ICANS abgeklungen ist. 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. 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.	
Grad 3 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) oder getrübter Bewusstseinszustand[d]: erwacht nur bei taktiler Reizung, oder Krampfanfälle[d], entweder: • jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung[d].	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung des CRS. 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.	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.
	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. <u>Erstmaliges Auftreten:</u> Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis das ICANS abgeklungen ist. 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. <u>Wiederkehrend:</u> Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen.	

Tabelle 4: Empfehlungen für die Behandlung von ICANS

ICANS-Grad[a, b]	Mit gleichzeitigem CRS	Ohne gleichzeitiges CRS
Grad 4 ICE[c]-Score 0 (Patient nicht aufweckbar und nicht imstande, das ICE-Assessment durchzuführen) oder getrübter Bewusstseinszustand[d] entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle[d], entweder: • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten), oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand, oder motorische Befunde[d]: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese, oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem[d], mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung, oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung, oder • Lähmung des VI. Hirnnervs, oder • Papillenödem, oder • Cushing-Triade.	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 3 zur Behandlung des CRS. 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. 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.	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. Alternativ die Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 Tage in Betracht ziehen; bei Besserung Behandlung wie oben.
	Die Behandlung mit TALVEY dauerhaft absetzen. Ggf. nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe. Ggf. bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung. Bei erhöhtem Hirndruck/Hirnödem gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien der Einrichtung verfahren.	

Tabelle 4: Empfehlungen für die Behandlung von ICANS

ICANS-Grad[a, b]	Mit gleichzeitigem CRS	Ohne gleichzeitiges CRS

[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] Auf keine andere Ursache zurückzuführen.

[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	• Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die Symptome der neurologischen Toxizitäten abklingen oder sich stabilisieren[b].
	Grad 2 Grad 3 (erstmaliges Auftreten)	• 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	• 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	• 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	• 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	• Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl $0{,}5 \times 10^9$/l oder mehr beträgt.
	Febrile Neutropenie	• 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	• Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis der Hämoglobinspiegel 8 g/dl oder mehr beträgt.
	Thrombozytenzahl unter 25 000/µl Thrombozytenzahl zwischen 25 000/µl und 50 000/µl mit Blutungen	• Die Behandlung mit TALVEY aussetzen, bis die Thrombozytenzahl 25 000/µl oder mehr beträgt und keine Anzeichen für Blutungen vorliegen.

Tabelle 6: Empfohlene Dosisänderungen bei weiteren Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisänderung
Orale Toxizität, einschließlich Gewichtsverlust (siehe Abschnitt 4.4)	Toxizität, die nicht auf die unterstützende Behandlung anspricht	Die Behandlung mit TALVEY bis zur Stabilisierung oder Besserung aussetzen und die Wiederaufnahme nach einem geänderten Schema wie folgt erwägen: • 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	• 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	• 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
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 (Corticosteroide, 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 Corticosteroiden 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.

<u>Orale Toxizität</u>

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).

<u>Schwerwiegende Infektionen</u>

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, Erythem, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom sowie Nagelerkrankungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Hautreaktionen, einschließlich des Fortschreitens des Ausschlags, sollen im Hinblick auf ein frühzeitiges Eingreifen und eine Behandlung mit Corticosteroiden 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 Säuglingen 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 Auswirkung 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 Bewusstseinstrübung (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 %), Fatigue (43 %), Gewicht erniedrigt (40 %), Hauterkrankungen (37 %), 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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 %)
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
Mundschmerzen[*]	Sehr häufig	42 (12 %)	0
Abdominalschmerz[*]	Sehr häufig	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Erbrechen	Sehr häufig	34 (10 %)	2 (0,6 %)

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 (%)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Hauterkrankung*	Sehr häufig	124 (37 %)	0
Xerose[9]	Sehr häufig	109 (32 %)	0
Pruritus	Sehr häufig	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Nagelerkrankung*	Sehr häufig	191 (56 %)	0
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	Häufig	31 (9 %)	0
Alopezie	Häufig	30 (9 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
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: akutes respiratorisches Versagen, 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, Corticosteroide und Tocilizumab in Kombination mit Corticosteroiden 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 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, 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: Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX29

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 meningealen Beteiligung des multiplen Myeloms, einer Plasmazellleukämie, POEMS-Syndrom, primärer Leichtkettenamyloidose, und einer aktiven oder anamnestisch bekannten Autoimmunerkrankung, mit Ausnahme von Vitiligo, behobener atopischer Dermatitis im Kindesalter, 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)). Dreiundzwanzig 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)). Sechsundzwanzig 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)
Gesamtansprechrate (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 bei10^{-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)
Gesamtansprechrate (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)

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

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)

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.

<u>0,8 mg/kg zweiwöchentliche Dosis</u>

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.

<u>Resorption</u>

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 populationspharmakoinetischen 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 ml/min ≤ absolute glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 90 ml/min) oder mäßig

(30 ml/min ≤ absolute GFR < 60 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 eingeschränkteLeberfunktion (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × obere Normgrenze (ULN) und beliebige Werte der Aspartataminotransferase (AST) oder des Gesamtbilirubins ≤ ULN und AST > 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

2 Jahre

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

	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 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

	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 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

	Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis[a] (mg)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 Durchstechflasche = 1,0 ml)
Dosis 0,8 mg/kg:	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: 21. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig