

Wsparcie w leczeniu – na każdym etapie choroby



Schematy terapii skojarzonej
z zastosowaniem daratumumabu
refundowane w Programie Lekowym B.54
od 1. linii leczenia*



Od
1L



Teklistamab w monoterapii
refundowany w Programie Lekowym B.54
od 4. linii leczenia*



Od
4L



Talkwetamab w monoterapii
refundowany w Programie Lekowym B.54
od 4. linii leczenia*



**NOWA
REFUNDACJA**
od 1.04.2025

Od
4L

Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego w programie lekowym B.54

Na dzień 1 kwietnia 2025*

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

ZAŁĄCZNIK B.54

LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)

*Na podstawie
Obwieszczenia Ministra Zdrowia
w sprawie wykazu refundowanych leków, środków
spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego
oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
<https://dziennikmz.mz.gov.pl>

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:

DVTd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;

DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Kd – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;

KRd – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

IRd – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

EloPd – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

IsaPd – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

Tec – teklistamab w monoterapii;

Elra – elranatamab w monoterapii;

Tal – talkwetamab w monoterapii.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami</u>: - pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia: DVTd, DRd, - pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec, Elra, Tal. Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.	1. Dawkowanie leków 1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie: 1.1.1. DVTd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące). Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: - w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16; - w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8.	1. Badania przy kwalifikacji - morfologia krwi z rozmazem; - oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; - oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; - oznaczenie klirensu kreatyniny; - oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; - niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku

1. Kryteria kwalifikacji

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG – **za wyjątkiem terapii Tec;**
- 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego;
- 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;
- 5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Bortezomib: zalecana dawka 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.

Talidomid: podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu.

Deksametazon: podawany doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. Deksametazon w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.

1.1.2. DRd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.

Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym – badanie kośćca do decyzji lekarza);

- 9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;
- 10) dodatkowo w przypadku schematu IRd, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu IRd – badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;

- 11) dodatkowo w przypadku schematu **DVTd, DVd, DRd, IsaPd** – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a);

- 12) dodatkowo w przypadku schematu **DVTd, DVd, DRd, Tec, Elra, Tal** – badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);

- 13) dodatkowo w przypadku schematu Kd, KRd:

- a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
- b) elektrokardiografia (EKG),
- c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9) oraz za wyjątkiem badań z pkt 10, które mogą być wykonane wcześniej).

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:

1.2.1. DVTd

- 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozy;
- 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);
- 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
- 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).

1.2.2. DRd

- 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozy;
- 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);
- 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
- 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$).

1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w schemacie:

1.2.1. DVd

Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli.

Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.

Bortezomib: w dawce 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.

Deksametazon: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami).

1.2.2. DRd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.

Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

Badania wykonywane **przed każdym cyklem leczenia:**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 3) dodatkowo w przypadku schematu **DVTd, DVd, DRd, IsaPd, Tec, Elra, Tal:**
 - a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
 - d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - e) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 4) dodatkowo w przypadku schematu **Kd, KRd:**
 - a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
 - b) elektrokardiografia (EKG);
- 5) dodatkowo w przypadku schematu **Tec, Elra, Tal** – oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).

W przypadku **podejrzenia lub wystąpienia CRS należy** (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:

decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).

1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w schemacie:

1.3.1. DVd

- 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy;
- 2) nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem.

1.3.2. DRd

- 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy;
- 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).

1.3.3. Kd

- 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy;
- 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności

z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

1.2.3. Kd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:

- 1) początkowej $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:
- 2) $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:
- 3) w dawce $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.

Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.

Deksametazon: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 6) oznaczenie stężenia elektrolitów;
- 7) oznaczenie stężenia CRP;
- 8) oznaczenie stężenia ferrytyny;
- 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 10) oznaczenie APTT;
- 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
- 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
- 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.

O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.

Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.

od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;

- 3) LVEF $\geq 40\%$;
- 4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;
- 5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;
- 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.

1.3.4. KRd

- 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;
- 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla lenalidomidu);
- 3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;
- 4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;
- 5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.

1.2.4. KRd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce:

- 1) początkowej $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:
- 2) $27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie:
- 3) w dawce $27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie:
- 4) w dawce $27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18.

Pacjenci, u których pc. jest większa niż $2,2 \text{ m}^2$ powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej $2,2 \text{ m}^2$, a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka $20/27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ jest podawana przez 10 minut.

Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia **teklitamabem**, elranatamabem i **talkwetamabem**.

Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:

- 1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;
- 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).

1.3.5. IRd

- 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego;
- 2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);
- 3) brak oporności na leczenie lenalidomidem;
- 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.

1.3.6. EloPd

- 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;
- 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;
- 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).

1.3.7. IsaPd

- 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;
- 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;
- 3) brak oporności na leczenie pomalidomidem;
- 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuksymabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$;

Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Deksametazon: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych > 75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.

1.2.5. IRd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Iksazomib: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.

Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.

1.2.6. EloPd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Elotuzumab: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:
 - a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),
 - b) całkowita odpowiedź (CR),
 - c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),
 - d) częściowa odpowiedź (PR),
 - e) choroba stabilna (SD),
 - f) brak odpowiedzi (NR),
 - g) progresja choroby (PD),

- 5) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).

1.3.8. Tec

- 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- 2) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;
- 3) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;
- 4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

1.3.9. Elra

- 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;
- 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;
- 3) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

1.3.10. Tal

- 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;
- 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;

Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu.

Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.

Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:

- 1) u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu,
- 2) u pacjentów w wieku > 75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu.

Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:

- 1) u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie,
- 2) u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie.

1.2.7. IsaPd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Izatuksymab: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu.

- h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),
- i) przeżycie całkowite (OS);

- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

3) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii schematem:

- 1) **DVTd** – leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym;
- 2) **KRd** – leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem.

Pomalidomid: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.

1.2.8. Tec

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Teklistamab: leczenie teklistamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c. i 0,3 mg mg/kg m.c., zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki teklistamabu opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS).

Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c., podawana podskórną 1 raz w tygodniu.

U pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR) przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

Przed podaniem każdej dawki teklistamabu należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;
- 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia – **nie dotyczy** stosowania terapii według schematu **DRd w 1. linii leczenia**;
- 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 6) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;
- 8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.

1.2.9. Elra

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Elranatamab: leczenie elranatamabem podawanym we wstrzyknięciu podskórnym, należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS, zgodnie ze schematem opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku:

- 1) dawkowanie stopniowo zwiększane: elranatamab podawany w dawce:
 - a) 12 mg w 1. dniu 1. tygodnia, a następnie:
 - b) w dawce 32 mg w 4. dniu 1. tygodnia,
- 2) następnie od 1. dnia 2. tygodnia elranatamab podawany jest w dawce 76 mg 1 raz na tydzień w tygodniach 2-24,
- 3) od 1. dnia 25. tygodnia elranatamab może być podawany w dawce 76 mg 1 raz na dwa tygodnie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie.

Szczegóły dotyczące sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku oraz stosowanej premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1.2.10. Tal

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Talkwetamab: należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla talkwetamabu.

W przypadku pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg mc. co tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną (tj. sCR, CR, VGPR lub PR)

potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby wykonywanych nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia (dobór badań diagnostycznych powinien być zgodny z aktualnymi kryteriami IMWG odpowiednio dla każdego rodzaju uzyskanej odpowiedzi), można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

1) Talkwetamab w schemacie dawkowania co tydzień:

- a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki: talkwetamab podawany podskórnie w dawce:
 - 0,01 mg/kg mc. w dniu 1., następnie
 - w dawce 0,06 mg/kg mc. w dniu 3., następnie
 - w dawce 0,4 mg/kg mc. w dniu 5., a następnie:
- b) faza leczenia: talkwetamab podawany podskórnie w dawce 0,4 mg/kg mc. 1 raz na tydzień.

2) Talkwetamab w schemacie dawkowania co dwa tygodnie:

- a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki: talkwetamab podawany podskórnie w dawce:
 - 0,01 mg/kg mc. w dniu 1., następnie
 - w dawce 0,06 mg/kg mc. w dniu 3., następnie
 - w dawce 0,4 mg/kg mc. w dniu 5., następnie
 - w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniu 7., a następnie:
- b) faza leczenia: talkwetamab podawany podskórnie w dawce 0,8 mg/kg mc. 1 raz na 2 tygodnie.

Szczegóły dotyczące stosowanej premedykacji oraz sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku, w tym możliwości opóźniania dawki i warunków dotyczących możliwości zmiany dawkowania z cotygodniowego na co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

Zaleca się profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.

W przypadku leczenia **daratumumabem**, **teclistamabem** lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.

Leki podawane w infuzji:

Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

NAZWA: DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań.

SKŁAD: Każda fiołka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1800 mg daratumumabu (120 mg daratumumabu w 1 ml). Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG1K przeciw antygenowi CD38, produkowanym w linii komórkowej ssaków (jajnika chomika chińskiego) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiołka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 735,1 mg sorbitolu (E420).

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA: **Szpiczak mnogim.** Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany: • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, • w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteasomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, • jako monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. **Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL).** Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania. Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji. Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka. W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylnej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylnej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki. Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Dawkowanie: Szpiczak mnogim. Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4 tygodniowego) i w monoterapii. Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 1:

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd), pomalidomidem i deksametazonem (Pd) (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii

Tygodnie	Schemat
Tygodnie: 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie: 9. do 24. ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat).

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (schemat z cyklami 6-tygodniowymi)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 2.

Tabela 2: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (IVMPi); schemat z cyklami 6-tygodniowymi)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 6.	co tydzień (w sumie 6 dawek)
Tygodnie 7. do 54. ^a	co trzy tygodnie (w sumie 16 dawek)
Od tygodnia 55. do progresji choroby ^b	co cztery tygodnie

a Pierwsza dawka w schemacie co 3 tygodnie podawana jest w 7. tygodniu

b Pierwsza dawka w schemacie co 4 tygodnie podawana jest w 55. tygodniu

Bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym, następnie raz w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 3.

Tabela 3: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (IVTd); schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Faza leczenia	Tygodnie	Schemat
Indukcja	Tygodnie 1. do 8.	co tydzień (w sumie 8 dawek)
	Tygodnie 9. do 16. ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Konsolidacja	Przerwa na chemioterapię wysokodawkową i ASCT	
	Tygodnie 1. do 8. ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu

b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3.-4. Deksametazon w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi) w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 4.

Tabela 4: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (IVRd); schemat z cyklami 4 tygodniowymi)

Faza leczenia	Tygodnie	Schemat
Indukcja	Tygodnie 1. do 8.	co tydzień (w sumie 8 dawek)
	Tygodnie 9. do 16. ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Konsolidacja	Przerwa na chemioterapię wysokodawkową i ASCT	
	Tygodnie 17. do 24. ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Leczenie podtrzymujące	Od tygodnia 25. do progresji choroby ^c	
		co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

b Tydzień 17. odpowiada ponownemu rozpoczęciu leczenia po zakończeniu ASCT.

c Stosowanie produktu DARZALEX można przerwać u pacjentów, którzy osiągnęli ujemny wynik MRD utrzymujący się przez 12 miesięcy i otrzymywali leczenie podtrzymujące przez co najmniej 24 miesiące.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg w dniach 1.-4. i w dniach 9.-12. każdego 28-dniowego cyklu podczas indukcji i konsolidacji (cykle 1.-6.).

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat z cyklami 3-tygodniowymi)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 5.

Tabela 5: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) (schemat cyklu 3-tygodniowego)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie: 10. do 24. ^a	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), zle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

Amyloidoza AL. Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi) Zalecana dawka wynosi 1800 mg produktu DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podawana w ciągu około 3–5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania przedstawionym w tabeli 6.

Tabela 6: Schemat dawkowania produktu DARZALEX w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (IVCd); schemat dawkowania w cyklu 4-tygodniowym^a

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9. do 24. ^b	co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od tygodnia 25. do progresji choroby ^c	co cztery tygodnie

a W badaniu klinicznym produkt DARZALEX podawano do czasu progresji choroby lub maksymalnie do 24 cykli (~2 lata) od podania pierwszej dawki badanego leku.

b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu

c Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu

Pominięcie dawki: W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami. **Modyfikacje dawki:** Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości podawania ani dawki produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR. **Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania** **Produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem** W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdym podaniem produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podać produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem (doustnie lub dożylnie) w następujący sposób: • kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania). - *Monoterapia:* metyloprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu. Po drugim wstrzyknięciu dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć do 60 mg metyloprednizolonu. *Terapia skojarzona:* deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex). Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji. • leki przeciwgorączkowe (paracetamol 650 do 1000 mg) • leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny). **Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu** W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy po wstrzyknięciu podać: - *Monoterapia:* przez dwa dni, po każdym wstrzyknięciu (zaczynając od dnia po wstrzyknięciu) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami). - *Terapia skojarzona:* należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤20 mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednak, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po wstrzyknięciu może nie być konieczne. Jeśli po pierwszych trzech wstrzyknięciach pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można przerwać stosowanie kortykosteroidów podawanych po wstrzyknięciu (z wyłączeniem kortykosteroidów ze schematu podstawowego). Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech wstrzyknięciach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych. **Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca:** Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca. **Szczególne grupy pacjentów: Zaburzenia czynności nerek.** Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby.** Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie ma potrzeby dostosowania dawki. **Dzieci i młodzież:** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Masa ciała (>120 kg) Ograniczona liczba pacjentów o masie ciała >120 kg była badana przez użycie stałej dawki (1800 mg) produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych i nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała. **Sposób podawania** Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania. Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych. Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach. Roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny. Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki. Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX.

PRZECIWWSKAZANIA Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Reakcje związane z infuzją (Infusion-related reactions, IRR)** DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie (i/lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 8% (95/1183) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiła po pierwszym wstrzyknięciu i była one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u 1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,2 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u 1% pacjentów. Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia. Należy premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów a także obserwować i konsultować pod kątem IRR, szczególnie podczas pierwszego i drugiego wstrzyknięcia. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX. By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc

w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów) **Neutropenia/Trombocytopenia** DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii. Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. U pacjentów z mniejszą masą ciała otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, obserwowano większy odsetek neutropenii, nie wiązało się to jednak z większym odsetkiem ciężkich infekcji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczki krwi lub podaniem czynników wzrostu. **Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)** Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. red blood cells, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczenie grupy krwi pacjenta – ABO i Rh nie jest zaburzone. Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skринing pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie. W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty ABO/RhD – zgodnie z lokalną praktyką. **Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi** Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa. **Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)** U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B. Masa ciała (>120 kg) Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała >120 kg.

SUBSTANCJE POMOCNICZE Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u ≥20% pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka, migotanie przedsionków i omdlenie. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych był podobny do profilu bezpieczeństwa postaci dożylnej z wyjątkiem mniejszej częstości IRR. W badaniu fazy 3. MMY3012 neutropenia była jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością ≥5% większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%). **Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych** Tabela 7 przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej lub dożylnej. Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX postać podskórna (1800 mg) u 990 pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM). Dane obejmują 260 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania fazy 3. (badanie MMY3012), którzy otrzymali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii, 149 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania 3. fazy (MMY3013), którzy otrzymywali podskórna postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z pomalidomem i deksametazonem (D-Pd), oraz 351 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania 3. fazy (MMY3014), którzy otrzymywali podskórna postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomem i deksametazonem (D VRd). Dane obejmują także trzy otwarte badania kliniczne, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii (N=31, MMY1004 i MMY1008) i MMY2040, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP, n=67), lenalidomem i deksametazonem (D-Rd, n=65) lub bortezomib, lenalidomem i deksametazonem (D VRd, n=67). Dodatkowo, dane odzwierciedlają ekspozycję na leczenie 193 pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL w badaniu 3. fazy z aktywnej kontrolą (badanie AMY3001), w którym pacjenci otrzymywali podskórna postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (D-Vcd). Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają także ekspozycję na daratumumab podawany dożylnie (16 mg/kg mc.) u 2 324 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1 910 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 414 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL, leczonych daratumumabem w postaci dożylniej lub podskórnej.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	bardzo często	39	2
	COVID-19 ^a		21	5
	zapalenie płuc ^a		18	11
	zapalenie oskrzeli ^a		14	1
	zakażenie dróg moczowych	często	7	1
	grypa		4	1 [#]
	posocznica ^a		4	4
	zakażenie cytomegalowirusem ^a	niezbyt często	<1	<1 [#]
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B ^a		<1	<1
	neutropenia ^a		43	37
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia ^a	bardzo często	31	18
	niedokrwistość ^a		27	11
	limfopenia ^a		13	10
	leukopenia ^a		11	6
Zaburzenia układu immunologicznego	hipogammaglobulinemia ^a	często	3	<1 [#]
	reakcja anafilaktyczna ^b	rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	bardzo często	10	<1
	hiperglikemia		6	3
	hipokalcemia		6	1
	odwodnienie		2	1 [#]
Zaburzenia psychiatryczne	bezsennosc	bardzo często	16	1 [#]
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa czuciowa neuropatia	bardzo często	29	3
	ból głowy		10	<1 [#]
	zawroty głowy	często	9	<1 [#]
	parestezie		9	<1
	omdlenie		3	2 [#]
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często	3	1
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze ^a	często	9	4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszle ^a	bardzo często	22	<1 [#]
	duszność ^a		18	2
	obrzęk płuc ^a		1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często	32	4
	zaparcia		28	1
	nudności		22	1 [#]
	wymioty		13	1 [#]
	zapalenie trzustki ^a		1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często	12	1 [#]
	świąd	często	6	<1 [#]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	bardzo często	17	2
	ból stawów		13	1
	skurcze mięśni		12	<1 [#]
	mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej		6	<1 [#]
		często		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	bardzo często	23	3
	obrzęki obwodowe ^a		23	1
	gorączka		22	1
	astenia		19	2
	dreszcze		8	<1 [#]
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{d,e}		7	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją ^c	bardzo często		
	daratumumab podawany dożylnie ^f		39	5
	daratumumab podawany podskórnie ^g		8	1

Brak stopnia 4.

Brak stopnia 4.

a Wskazuje zbiorczy termin.

b Na podstawie działań niepożądanych stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

c Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją/wstrzyknięciem.

d Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują terminy określone przez badaczy jako związane z wstrzyknięciem daratumumabu.

e Częstość oparta tylko na badaniach podskórnego daratumumabu (N=1183).

f Częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu (N=2324).

g Częstość występowania opiera się na podzbiorze pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w dniu 01 lutego 2020 r. lub po tej dacie (początek pandemii COVID-19) z badań MMY3003, MMY3006, MMY3008 i MMY3013 oraz wszystkich pacjentów z badania MMY3014 (N = 752).

Uwaga: Na podstawie danych od 3057 pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem dożylnie lub daratumumabem podskórnie.

PRZEDAWKOWANIE: Nie było przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych. Leczenie: nie ma specjalnego antidotum do stosowania przy przedawkowaniu daratumumabu. W razie przedawkowania, należy obserwować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie objawowe.

DANE FARMACEUTYCZNE: Wykaz substancji pomocniczych: Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20); L-histydyna; L- histydyny chlorowodorek jednowodny; L-metionina; Polisorbat 20; Sorbitol (E420); Woda do wstrzykiwań

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex)

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: EU/1/16/1101/004**KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.**DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU:** na podstawie ChPL Darzalex 1800 mg z dn. 21.10.2024**INFORMACJE SZCZEGÓŁOWE:** dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jedna fiołka o pojemności 3 ml zawiera 30 mg teklistamabu (Teclistamabum) (10 mg/ml). TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jedna fiołka o pojemności 1,7 ml zawiera 153 mg teklistamabu (Teclistamabum) (90 mg/ml). Teklistamab jest humanizowaną immunoglobuliną G4-polina, alanina, alanina (IgG4-PA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. B cell maturation antigen, BCMA) i receptorom CD3, wytwarzanym w linii komórkowej ssaków (jajnik chomika chińskiego [CHO]) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolarności około 296 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml) i około 357 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 90 mg/ml).

WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE TECVAYLI jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotnym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, oraz u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA Leczenie produktem TECVAYLI powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, który dysponuje odpowiednim sprzętem medycznym do oponawiania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS). Zalecane dawki to 1,5 mg/kg mc, wstrzykiwane podskórnie raz w tygodniu, poprzedzone dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc. U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek w ramach schematu stopniowania dawkowania produktu TECVAYLI celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych. Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, podanym w tabeli 1 ChPL, aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zespołu uwalniania cytokin. Nieprzestrzeganie zalecanych dawek lub schematu dawkowania przy rozpoczynaniu terapii lub ponownym rozpoczynaniu terapii po opóźnieniu podania dawki może spowodować zwiększenie częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania, zwłaszcza zespołu uwalniania cytokin. **Schemat dawkowania** leku TECVAYLI obejmuje fazę stopniowego zwiększania dawki oraz cotygodniowe dawkowanie podtrzymujące. **Schemat stopniowego zwiększania dawki:** Dzień 1: Podanie dawki startowej 1 w ilości 0,06 mg/kg podskórnie (sc) jako dawka jednorazowa. Dzień 3: Podanie dawki startowej 2 w ilości 0,3 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana w przedziale od dwóch do siedmiu dni po podaniu dawki startowej 1. Dzień 5: Podanie pierwszej dawki podtrzymującej w ilości 1,5 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od dwóch do siedmiu dni po podaniu dawki startowej 2. Jeden tydzień po pierwszej dawce podtrzymującej należy kontynuować podawanie kolejnych dawek podtrzymujących w ilości 1,5 mg/kg sc. co tydzień. Należy zachować co najmniej pięciodniowy odstępek pomiędzy cotygodniowymi dawkami podtrzymującymi. U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie. Pacjenci powinni być leczeni produktem TECVAYLI do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. **Produkty lecznicze stosowane w premedykacji** W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji: kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg) leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik) leki przeciwbólowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik) Podanie produktów leczniczych stosowanych w premedykacji może być również wymagane przed podaniem kolejnych dawek produktu TECVAYLI u pacjentów którzy powtarzają dawki z powodu opóźnienia podania dawki lub pacjentów, u których wystąpił CRS po podaniu poprzedniej dawki. **Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca (Herpes zoster)** Przed rozpoczęciem leczenia produktem TECVAYLI należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zapobiegania reaktywacji wirusa półpaśca, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. **Ponowne rozpoczęcie podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki:** Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu oponawiania toksyczności związanej z produktem TECVAYLI. W przypadku opóźnienia dawki startowej 1 o więcej niż 7 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) poprzedzonej podaniem produktów leczniczych stosowanych w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani. W przypadku opóźnienia podania wszelkich dawek podtrzymujących od 8 dni do 62 dni, należy kontynuować podawanie produktu TECVAYLI zgodnie z ostatnią dawką podtrzymującą i schematem (1,5 mg/kg raz w tygodniu lub 1,5 mg/kg co dwa tygodnie). W przypadku opóźnienia podania wszelkich dawek podtrzymujących o 62 dni do 111 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 2 (0,3 mg/kg) poprzedzonej podaniem produktów leczniczych stosowanych

w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani. W przypadku opóźnienia podania wszelkich dawek podtrzymujących o więcej niż 111 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg), poprzedzonej podaniem produktów leczniczych stosowanych w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu TECVAYLI. **Szczególne grupy pacjentów** **Dzieci i młodzież** Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TECVAYLI u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego. **Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i więcej)** Nie jest konieczne dostosowanie dawki. **Zaburzenia czynności nerek** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. **Sposób podawania** Produkt TECVAYLI należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Nie wolno podawać produktu TECVAYLI dożylnie. Fiolki TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Fiolki TECVAYLI o różnych stężeniach nie powinny być łączone w celu uzyskania dawki podtrzymującej.

PRZECIWSKAZANIA Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.ChPL.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UŻYTKOWANIA **Identyfikowalność** W celu poprawy identyfikowalności produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego. **Zespół uwalniania cytokin (CRS)** U pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedotlenienie, dreszcz, niedociśnienie, tachykardię, ból głowy i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół zaburzeń oddechowych u dorosłych, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC). Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TECVAYLI należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwbólowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI (pod kątem CRS) oraz pacjentów, którzy otrzymali produkt TECVAYLI po wystąpieniu CRS stopnia 2 lub wyższego należy poinstruować, aby pozostali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin ich monitorować. Pacjentem, u którego wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze poprzedzające leczenie przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości, jak wskazano w tabeli 4 ChPL. Stosowanie szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF), może potencjalnie nasilić objawy CRS i należy ich unikać podczas CRS. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS, jak wskazano w tabeli 3 ChPL. CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego. W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, ale nie wyłącznie, leki przeciwbólowe, dożylne podawanie płynów, wazopresory, suplementacja tlenu itp). Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby. **Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS** Leczenie produktem TECVAYLI skutkowało ciężkim lub zagrażającym życiu toksycznym działaniem na układ nerwowy, w tym zespołem neurotoksyczności, związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej podczas leczenia i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeni w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2 lub wyższego, lub wystąpi pierwszy raz ICANS stopnia 3 po poprzedniej dawce produktu TECVAYLI, należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin. W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 3 ChPL. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich maszyn podczas schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI i przez 48 godzin po zakończeniu schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych. Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 3 ChPL). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające. Ogólne postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej (np. ICANS z lub bez współistniejącego CRS) podsumowano w tabeli 5 ChPL. **Zakażenia** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia. Nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe wystąpiły podczas leczenia produktem

leczyćm TECVAYLI. Podczas leczenia produktem TECVAYLI wystąpiła również postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem TECVAYLI i odpowiednio leczyć. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem. W przypadku kolejnych dawek należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI, jak wskazano w tabeli 3 ChPL. **Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)** U pacjentów leczonych produktem leczniczym skierowanym przeciwko komórkom B może dojść do reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, a w niektórych przypadkach może to prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV powinni być monitorowani pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV podczas przyjmowania produktu TECVAYLI i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas stosowania produktu TECVAYLI, należy wstrzymać leczenie produktem TECVAYLI zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 3 ChPL i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. **Hipogammaglobulinemia** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano hipogammaglobulinemię. Podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy monitorować stężenie immunoglobulin. W leczeniu hipogammaglobulinemii u 39% pacjentów stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami. **Szczepionki** Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu TECVAYLI. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. **Neutropenia** U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TECVAYLI, zgłaszano neutropenię i gorączkę neutropeniczną. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3 ChPL. **Substancje pomocnicze** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu u pacjentów były: hipogammaglobulinemia (75%), zespół uwalniania cytokin (72%), neutropenia (71%), niedokrwistość (55%), bóle mięśniowo-szkieletowe (52%), zmęczenie (41%), małopłytkowość (40%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38%), zakażenie górnych dróg oddechowych (37%), limfopenia (35%), biegunka (28%), zapalenie płuc (28%), nudności (27%), gorączka (27%), ból głowy (24%), kaszel (24%), zaparcia (21%) i ból (21%). Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 65% pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI, w tym zapalenie płuc (16%), COVID-19 (15%), zespół uwalniania cytokin (8%), posocznice (7%), gorączkę (5%), bóle mięśniowo-szkieletowe (5%), ostre uszkodzenie nerek (4,8%), biegunkę (3,0%), zapalenie tkanki łącznej (2,4%), hipoksję (2,4%), gorączkę neutropeniczną (2,4%) i encefalopatię (2,4%). Tabela 6 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu TECVAYLI oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=302), w której nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych. Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości. (Tabela 6)

Tabela 6. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem TECVAYLI w badaniu MajesTEC-1 w dawce zalecanej w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	N=165, n (%)		
		(Wszystkie stopnie)	Każdy stopień	Stopień 3. lub 4.
Zakażenia i zarażenia	Zapalenie płuc ¹	Bardzo często	46 (28%)	32 (19%)
	Posocznica ²	Często	13 (7,9%)	11 (6,7%)
	COVID-19 ³	Bardzo często	30 (18%)	20 (12%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych ⁴	Bardzo często	61 (37%)	4 (2,4%)
	Zapalenie tkanki łącznej	Często	7 (4,2%)	5 (3,0%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Neutropenia	Bardzo często	117 (71%)	106 (64%)
	Gorączka neutropeniczna	Często	6 (3,6%)	5 (3,0%)
	Małopłytkowość	Bardzo często	66 (40%)	35 (21%)
	Limfopenia	Bardzo często	57 (35%)	54 (33%)
	Niedokrwistość ⁵	Bardzo często ⁹	0 (55%)	61 (37%)
	Leukopenia	Bardzo często	29 (18%)	12 (7,3%)
Zaburzenia układu odpornościowego	Hipofibrynogenemia	Często	16 (9,7%)	2 (1,2%)
	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	119 (72%)	1 (0,6%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipogammaglobulinemia ⁶	Bardzo często	123 (75%)	3 (1,8%)
	Hiperamylazemia	Często	6 (3,6%)	4 (2,4%)
	Hiperkaliemia	Często	8 (4,8%)	2 (1,2%)
	Hiperkalcemia	Bardzo często	19 (12%)	5 (3,0%)
	Hiponatremia	Często	13 (7,9%)	8 (4,8%)
	Hipokaliemia	Bardzo często	23 (14%)	8 (4,8%)
	Hipokalcemia	Często	12 (7,3%)	0
	Hipofosfatemia	Bardzo często	20 (12%)	10 (6,1%)
	Hipoalbuminemia	Często	4 (2,4%)	1 (0,6%)
	Hipomagnezemia	Bardzo często	22 (13%)	0
	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	20 (12%)	1 (0,6%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego	Często	5 (3,0%)	0
	Encefalopatia ⁷	Często	16 (9,7%)	0
	Neuropatia obwodowa ⁸	Bardzo często	26 (16%)	1 (0,6%)
	Ból głowy	Bardzo często	39 (24%)	1 (0,6%)
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ⁹	Bardzo często	20 (12%)	5 (3,0%)
	Nadciśnienie ¹⁰	Bardzo często	21 (13%)	9 (5,5%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Hipoksja	Często	16 (9,7%)	6 (3,6%)
	Duszność ¹¹	Bardzo często	22 (13%)	3 (1,8%)
	Kaszel ¹²	Bardzo często	39 (24%)	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	Bardzo często	47 (28%)	6 (3,6%)
	Wymioty	Bardzo często	21 (13%)	1 (0,6%)
	Nudności	Bardzo często	45 (27%)	1 (0,6%)
	Zaparcia	Bardzo często	34 (21%)	0

Opis wybranych działań niepożądanych Zespół uwalniania cytokin W badaniu MajesTEC-1 (N=165), CRS wystąpił u 72% pacjentów po leczeniu produktem TECVAYLI. U jednej trzeciej (33%) pacjentów wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie CRS. U większości pacjentów CRS wystąpił po podaniu dawki startowej 1. (44%), dawki startowej 2. (35%) lub początkowej dawki podtrzymującej (24%). U mniej niż 3% pacjentów wystąpił pierwszy przypadek CRS po podaniu kolejnych dawek produktu TECVAYLI. Przypadki CRS były stopnia 1. (50%) i stopnia 2. (21%) lub stopnia 3. (0,6%). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 (zakres: 1 do 6) dni od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania 2 (zakres: 1 do 9) dni. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z CRS były: gorączka (72%), niedotlenienie (13%), dreszcze (12%), niedociśnienie (12%), tachykardia zatokowa (7%), ból głowy (7%) i podwyższone aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej) (po 3,6%). W badaniu MajesTEC-1 tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio, w 32%, 11% i 3% przypadków CRS. **Toksyczności neurologiczne, w tym ICANS** W badaniu MajesTEC-1 (N=165) toksyczność neurologiczna wystąpiła u 15% pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI. Zdarzenia toksyczności neurologicznej były stopnia 1. (8,5%), stopnia 2. (5,5%) lub stopnia 4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml) EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml).

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU:

na podstawie ChPL TECVAYLI 10 mg/ml oraz TECVAYLI 90 mg/ml, z dn. 30.05.2024r.

INFORMACJE SZCZEGÓŁOWE: dostępne na stronie internetowej

Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



Tabela 6. ciąg dalszy z poprzedniej strony

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość (Wszystkie stopnie)	N=165, n (%)	
			Każdy stopień	Stopień 3. lub 4.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ¹³	Bardzo często	85 (52%)	14 (8,5%)
	Gorączka	Bardzo często	45 (27%)	1 (0,6%)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ¹⁴	Bardzo często	62 (38%)	1 (0,6%)
	Ból ¹⁵	Bardzo często	34 (21%)	3 (1,8%)
	Obrzęk ¹⁶	Bardzo często	23 (14%)	0
Badania diagnostyczne	Zmęczenie ¹⁷	Bardzo często	67 (41%)	5 (3,0%)
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	9 (5,5%)	0
	Podwyższenie aktywności aminotransferaz ¹⁸	Często	16 (9,7%)	4 (2,4%)
	Zwiększenie aktywności lipazy	Często	10 (6,1%)	2 (1,2%)
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często	18 (11%)	3 (1,8%)
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	16 (9,7%)	5 (3,0%)
	Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji	Często	13 (7,9%)	2 (1,2%)
	Zwiększenie międzyzarnodowego współczynnika znormalizowanego	Często	10 (6,1%)	2 (1,2%)

Zdarzenia niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA wersja 24.0.

Uwaga: Dane wyjściowe obejmują rozpoznanie CRS i ICANS; objawy CRS lub ICANS nie są brane pod uwagę.

- Do zapalenia płuc zalicza się zapalenie płuc wywołane przez *Enterobacter pneumoniae*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc wywołane przez *Metapneumovirus*, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirusy, zapalenie płuc bakteryjne, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella*, zapalenie płuc wywołane przez *Moraxella*, zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas*, zapalenie płuc wywołane przez wirusy syncytialne układu oddechowego, zapalenie płuc wywołane przez gronkowce oraz zapalenie płuc wywołane przez wirusy.
- Do posocznicy zalicza się bakteriemie, posocznice meningokokową, posocznice neutropeniczną, bakteriemie *Pseudomonas*, posocznice *Pseudomonas*, posocznice i bakteriemie gronkowcową.
- COVID-19 obejmuje COVID-19 bezobjawowy i COVID-19.
- Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych bakteryjne, niezbyt nosa, zakażenie rinowirusowe, zapalenie zatok, zapalenie tchawicy, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.
- Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość, niedobór żelaza i niedokrwistość z niedoboru żelaza.
- Hipogammaglobulinemia obejmuje pacjentów, u których po leczeniu teklistamabem wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii, zmniejszenia stężenia immunoglobulin (i) lub pacjentów, u których laboratoryjne stężenie IgG wynosiło poniżej 500 mg/dl.
- Encefalopatia obejmuje stan splątania, obniżenie poziomu świadomości, letarg, zaburzenia pamięci i senność.
- Neuropatia obwodowa obejmuje dyzestezję, hipostezję, hipostezję ustną, neuralgię, parestezję, parestezję ustną, obwodową neuropatię czuciową i rękę kulszową.
- Krwotok obejmuje krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, hematurię, hemoperitoneum, krwotok hemoroidalny, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, stolce smoliste, krwotok z jamy ustnej i krwiak podtwardówkowy.
- Nadciśnienie tętnicze obejmuje pierwotne nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze.
- Duszność obejmuje ostrą niewydolność oddechową, duszność i duszność wysiłkową.
- Kaszel obejmuje kaszel alergiczny, kaszel, kaszel produktywny i zespół kaszlu w górnych drogach oddechowych.
- Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból stawów, ból pleców, ból kości, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi i ból kończyn.
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje zasinienie miejsca wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.
- Ból obejmuje ból ucha, ból w boku, ból w pachwinie, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból gardła, ból, ból szczęki, ból zęba i ból nowotworowy.
- Obrzęk obejmuje obrzęk twarzy, przeciążenie płynami, obrzęk obwodowy.
- Zmęczenie obejmuje osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie.
- Zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań.

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jedna fiołka o pojemności 1,5 ml zawiera 3 mg talkwetamabu (2 mg/ml). TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jedna fiołka o pojemności 1 ml zawiera 40 mg talkwetamabu (40 mg/ml). Talkwetamab jest humanizowaną immunoglobuliną g4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi sprzężonemu z białkiem G z rodziny C, grupa 5, członek D (GPC5D) i receptorom różnicowania klastra 3 (CD3), wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolalności 287-290 mOsm/kg.

WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE

TALVEY jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie produktem leczniczym TALVEY powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt TALVEY powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującym odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym oprowadzenie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (*ang. cytokine release syndrome*, CRS) i toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (*ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). **Sposób dawkowania.** Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej). TALVEY należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z tabelą 1 ChPL. U pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg masy ciała raz na tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie. **Schemat stopniowego zwiększania dawki:** Każda dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie. **Schemat dawkowania co tydzień:** Dzień 1: Podanie dawki startowej 1 w ilości 0,01 mg/kg podskórnie (sc.) jako dawka jednorazowa. Dzień 3: Podanie dawki startowej 2 w ilości 0,06 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Dzień 5: Podanie pierwszej dawki w ilości 0,4 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Następnie raz w tygodniu należy kontynuować podawanie kolejnych dawek podtrzymujących w ilości 0,4 mg/kg sc. co tydzień. Należy zachować co najmniej 6-dniową przerwę między dawkami podawanymi co tydzień. **Schemat dawkowania co dwa tygodnie:** Dzień 1: Podanie dawki startowej 1 w ilości 0,01 mg/kg podskórnie (sc.) jako dawka jednorazowa. Dzień 3: Podanie dawki startowej 2 w ilości 0,06 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Dzień 5: Podanie pierwszej dawki w ilości 0,4 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Dzień 7: Podanie pierwszej dawki w ilości 0,8 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Następnie co 2 tygodnie należy kontynuować podawanie kolejnych dawek podtrzymujących w ilości 0,8 mg/kg sc. Należy zachować co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami podawanymi co 2 tygodnie. **Premedykacja** W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4 ChPL), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY we wstępnej fazie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji. • Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg lub odpowiednik) • Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik) • Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik) Produkty lecznicze w premedykacji powinny być podane przed kolejnymi dawkami produktu leczniczego TALVEY u pacjentów, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2 ChPL), lub u pacjentów, u których wystąpił CRS (tabela 3 ChPL). **Zapobieganie zakażeniu** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy rozważyć zastosowanie profilaktyki w celu zapobiegania zakażeniu, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. **Opóźnienia podania dawki:** W przypadku opóźnienia podania dawki produktu leczniczego TALVEY, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami: W przypadku opóźnienia dawki startowej 1 o więcej niż 7 dni, należy ponownie

rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. Opóźnienie podania dawki startowej 2 od 8 dni do 28 dni, należy powtórzyć dawkę startową 2 (0,6 mg/kg) i kontynuować schemat stopniowego zwiększania dawki*. W przypadku opóźnienia dawki startowej 2 o więcej niż 28 dni, należy, ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. Niezależnie od schematu co tydzień czy co 2 tygodnie: w przypadku opóźnienia podania dawki 0,4 mg/kg od 8 dni do 35 dni, należy powtórzyć dawkę 0,4 mg/kg, a w schemacie dawkowania co tydzień kontynuować podawanie produktu TALVEY zgodnie z tą dawką podtrzymującą i schematem dawkowania. Opóźnienie podania dawki 0,4 mg/kg od 36 dni do 56 dni należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 2 (0,06 mg/kg)*. Opóźnienie podania dawki 0,4 mg/kg więcej niż 56 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. Schemat co 2 tygodnie: w przypadku opóźnienia podania dawki 0,8 mg/kg od 14 dni do 35 dni, należy powtórzyć dawkę 0,8 mg/kg, a w schemacie dawkowania co 2 tygodnie kontynuować podawanie produktu TALVEY zgodnie z tą dawką podtrzymującą i schematem dawkowania. Opóźnienie podania dawki 0,8 mg/kg od 36 dni do 56 dni należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki 0,4 mg/kg*. Opóźnienie podania dawki 0,8 mg/kg więcej niż 56 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. *Przed podaniem dawki produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. Po ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego TALVEY należy odpowiednio wznowić dawkowanie co tydzień lub co dwa tygodnie. **Modifikacje dawki z powodu działań niepożądanych** Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu opóźnienia toksyczności związanej z produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.4 ChPL). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego TALVEY po opóźnieniu podania dawki przedstawiono powyżej i w tabeli 2 ChPL. Zalecane działania dotyczące postępowania w przypadku CRS i ICANS przedstawiono w tabelach 3 i 4 ChPL. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych - patrz tabela 6 ChPL. **Szczególne grupy pacjentów** **Dzieci i młodzież** Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego. **Osoby w podeszłym wieku** Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 ChPL). **Zaburzenia czynności nerek** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne są ograniczone dane lub brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Sposób podawania** Produkt TALVEY jest przeznaczony do podawania podskórnego. Wymaganą objętość produktu leczniczego TALVEY należy wstrzyknąć w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TALVEY można wstrzyknąć w tkankę podskórną w innych miejscach (np. w udo). Jeśli wymagane są wielokrotne podania, miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm. Produktu leczniczego TALVEY nie wolno wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub obszary, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda lub uszkodzona. Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UŻYTKOWANIA

Identyfikowalność W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego. **Zespół uwalniania cytokin (CRS)** U pacjentów otrzymujących produkt TALVEY może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. (patrz punkt 4.8 ChPL). Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedociśnienie, dreszcze, niedotlenienie, ból głowy, tachykardię i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (*ang. disseminated intravascular coagulation*, DIC). Terapię produktem leczniczym TALVEY należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki TALVEY, a przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TALVEY podczas fazy stopniowego zwiększania dawki należy zastosować premedykację (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY. Potencjalne korzyści z leczenia należy dokładnie rozważyć w stosunku do ryzyka zdarzeń neurologicznych, a podczas podawania produktu leczniczego TALVEY tym pacjentom należy zachować zwiększoną ostrożność. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast

poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości. Należy unikać podczas CRS stosowania szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS (patrz punkt 4.2 ChPL). **Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS.** Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały ciężkie lub zagrażające życiu toksyczne działania na układ nerwowy, w tym ICANS (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały przypadki ICANS, w tym reakcje zakończone zgonem. Wystąpienie ICANS może być równoczesne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi stan splątania, obniżony poziom świadomości, dezorientację, senność, letarg i bradyfrenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego należy poinformować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po następnej dawce produktu leczniczego TALVEY. W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TALVEY, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 4 ChP (patrz punkt 4.2ChPL). Brak danych dotyczących stosowania talkwetamabu u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub z innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN ze względu na wykluczenie tych pacjentów z badania z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia ICANS. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn podczas fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY i przez 48 godzin po zakończeniu fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7 ChPL). **Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych** Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4 ChPL). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające. **Toksyczność w jamie ustnej** Działania toksyczne w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, dysfagia i zapalenie jamy ustnej występują bardzo często podczas terapii produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności w jamie ustnej. Pacjentom należy doradzić, aby zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności w obrębie jamy ustnej, a także należy zapewnić leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające może obejmować środki pobudzające wydzielanie śliny, płukanie jamy ustnej steroidami lub konsultację z dietetykiem. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL). Z czasem może wystąpić znaczna utrata masy ciała (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia należy regularnie kontrolować zmianę masy ciała. Klinicznie istotna utrata masy ciała powinna być poddana dalszej ocenie. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL). **Ciężkie zakażenia** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym TALVEY i odpowiednio leżeni. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Produkt leczniczy TALVEY nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym ciężkim zakażeniem. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY, jak wskazano (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, gdy wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą wskazywać na zakażenie. **Hipogammaglobulinemia** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia produktem leczniczym TALVEY należy monitorować stężenie immunoglobulin. U pacjentów z hipogammaglobulinemią stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami. **Cytopenie** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY obserwowano neutropenię stopnia 3. lub 4., gorączkę neutropeniczną i małopłytkowość. Większość cytopenii wystąpiła w ciągu pierwszych 8 do 10 tygodni. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2 ChPL). **Reakcje skórne** Produkt leczniczy TALVEY może powodować reakcje skórne, w tym wysypkę, wysypkę plamistogrudkową, rumień, wysypkę rumieniową, a także zaburzenia paznokci (patrz punkt 4.8 ChPL). Reakcje skórne, w tym progresję wysypki, należy monitorować w celu wczesnej interwencji i leczenia kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3. lub wyższego lub nasilającej się wysypki stopnia 1. lub 2. należy również podać doustne steroidy. W przypadku innych niż wysypka reakcji skórnych można rozważyć modyfikację dawki (patrz tabela 6 ChPL). W przypadku reakcji skórnych i zaburzeń paznokci należy wstrzymać podawanie produktu TALVEY w

zależności od stopnia nasilenia i postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2 ChPL). **Szczepionki** Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu leczniczego TALVEY. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TALVEY. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Nieoczekiwane narażenie podczas ciąży, patrz punkt 4.6 ChPL. **Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.6 ChPL). **Substancje pomocnicze** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: CRS (77%), zaburzenia smaku (72%), hipogammaglobulinemia (67%), zaburzenia paznokci (56%), ból mięśniowo-szkieletowy (48%), niedokrwistość (47%), zaburzenia skóry (43%), zmęczenie (43%), zmniejszenie masy ciała (40%), wysypka (39%), suchość w jamie ustnej (36%), neutropenia (35%), gorączka (33%), kseroza (32%), małopłytkowość (30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (29%), limfopenia (27%), dysfagia (24%), biegunka (25%), świąd (23%), kaszel (23%), ból (22%), zmniejszenie apetytu (22%) i ból głowy (20%). Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów obejmowały CRS (13%), gorączkę (5%), ICANS (3,8%), posocznicę (3,8%), COVID-19 (3,2%), zakażenie bakteryjne (2,4%), zapalenie płuc (2,4%), zakażenie wirusowe (2,4%), neutropenię (2,1%) i ból (2,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia leczenia były ICANS (1,1%) i zmniejszenie masy ciała (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniano u 339 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u pacjentów leczonych produktem leczniczym TALVEY w zalecanym schemacie dawkowania z lub bez wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T w badaniu MonumentAL-1. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,4 (zakres: 0,0 do 32,9) miesięcy. Tabela 7 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TALVEY. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=501), nie stwierdzając żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Tabela 7. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym TALVEY w badaniu MonumentAL-1 (N=339)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień	Stopień 3. lub 4.
Zakażenia i zarażenia	Zakażenie bakteryjne*	Bardzo często	40 (12%)	11 (3,2%)
	Zakażenie grzybicze*	Bardzo często	39 (12%)	1 (0,3%)
	COVID-19*#	Bardzo często	63 (19%)	10 (2,9%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	98 (29%)	7 (2,1%)
	Posocznica*#	Często	5 (4,4%)	14 (4,1%)
	Zapalenie płuc*	Często	23 (7%)	11 (3,2%)
	Zakażenie wirusowe*	Często	23 (7%)	6 (1,8%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Neutropenia*	Bardzo często	119 (35%)	103 (30%)
	Niedokrwistość*	Bardzo często	158 (47%)	99 (29%)
	Małopłytkowość	Bardzo często	101 (30%)	71 (21%)
	Limfopenia	Bardzo często	91 (27%)	83 (25%)
	Leukopenia	Bardzo często	62 (18%)	38 (11%)
	Krwotok ¹	Często	27 (8%)	5 (1,5%)
	Gorączka neutropeniczna	Często	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Zaburzenia układu odpornościowego	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	260 (77%)	5 (1,5%)
	Hipogammaglobulinemia ²	Bardzo często	227 (67%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	76 (22%)	4 (1,2%)
	Hipokaliemia	Bardzo często	55 (16%)	12 (3,5%)
	Hipofosfatemia*	Bardzo często	49 (15%)	21 (6%)
	Hipomagnezemia	Bardzo często	35 (11%)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego	Bardzo często ²	6 (9,8%)	6 (2,3%)
	Encefalopatia ³	Bardzo często	36 (11%)	0
	Ból głowy*	Bardzo często	69 (20%)	2 (0,6%)
	Dysfunkcja motoryczna ⁴	Bardzo często	38 (11%)	2 (0,6%)
	Zawroty głowy*	Bardzo często	42 (12%)	8 (2,4%)
	Neuropatia czuciowa ⁵	Bardzo często	34 (10%)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel*	Bardzo często	78 (23%)	0
	Duszność ^{6#}	Bardzo często	39 (12%)	5 (1,5%)
	Ból w jamie ustnej*	Bardzo często	42 (12%)	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia smaku ¹⁷	Bardzo często	245 (72%)	0
	Suchość w ustach [†]	Bardzo często	122 (36%)	0
	Dysfagia	Bardzo często	82 (24%)	3 (0,9%)
	Biegunka	Bardzo często	84 (25%)	4 (1,2%)
	Zapalenie jamy ustnej ⁸	Bardzo często	67 (20%)	4 (1,2%)
	Nudności	Bardzo często	64 (19%)	0
	Zaparcia	Bardzo często	61 (18%)	0
	Ból brzucha*	Bardzo często	35 (10%)	1 (0,3%)
	Wymioty	Bardzo często	34 (10%)	2 (0,6%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często	132 (39%)	12 (3,5%)
	Zaburzenia skóry*	Bardzo często	145 (43%)	0
	Kseroza ⁹	Bardzo często	109 (32%)	0
	Świąd	Bardzo często	79 (23%)	1 (0,3%)
	Zaburzenia paznokci*	Bardzo często	191 (56%)	0
	Łysienie	Często	30 (9%)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*	Bardzo często	164 (48%)	12 (3,5%)

Działania niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA w wersji 24.0.

‡ Zgodnie z CTCAE v4.03 maksymalny stopień toksyczności dla zaburzeń smaku wynosi 2, a maksymalny stopień toksyczności dla suchości w jamie ustnej wynosi 3.

* Termin zgrupowany

Zawiera wynik(i) zakończony(e) zgonem

1 Krwotok obejmuje: krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwiak, krwiomocz, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok okołoooczodołowy, wybroczyny, krwotok z odbytu, krwiak podtwardówkowy i krwotok z pochwy.

2 Hipogammaglobulinemia obejmuje: hipogammaglobulinemię i (lub) pacjentów z laboratoryjnymi poziomami IgG poniżej 500 mg/dl po leczeniu talkwetamabem.

3 Encefalopatia obejmuje: pobudzenie, amnezję, afazję, bradyfrenię, stan splątania, majaczenie, dezorientację, encefalopatię, omamy, letarg, zaburzenia pamięci, niepokój, zaburzenia snu i senność.

4 Dysfunkcja ruchowa obejmuje: dysgrafię, dysfonię, zaburzenia chodu, skurcze mięśni, osłabienie mięśni i drżenie.

5 Neuropatia czuciowa obejmuje: dysestezję, hipoestezję, hipoestezję jamy ustnej, neuralgię, obwodową neuropatię czuciową, rwę kulszową i zapalenie nerwu przedślonkowego.

6 Duszność obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, duszność, duszność wysiłkową, niewydolność oddechową i tachypnoe.

7 Zaburzenia smaku obejmują: ageuzję, dysgeuzję, hipogeuzję i zaburzenia smaku.

8 Zapalenie jamy ustnej obejmuje: zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynię, owróżnienie jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustnej, rumień błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, dyskomfort języka, rumień języka, obrzęk języka i owróżnienie języka.

9 Kseroza obejmuje: suchość oczu i suchość skóry.

10 Obrzęk obejmuje: zatrzymanie płynów, obrzęk działań, hiperwolemię, obrzęk stawów, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy i obrzęk okołoooczodołowy.

11 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, złuszczenie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia i reakcję w miejscu wstrzyknięcia.

12 Podwyższenie aktywności aminotransferaz obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*	Bardzo często	147 (43%)	12 (3,5%)
	Zmniejszona waga	Bardzo często	134 (40%)	11 (3,2%)
	Gorączka*	Bardzo często	113 (33%)	6 (1,8%)
	Ból*	Bardzo często	76 (22%)	7 (2,1%)
	Obrzęk ¹⁰	Bardzo często	59 (17%)	0
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ¹¹	Bardzo często	45 (13%)	0
Badania diagnostyczne	Dreszcze	Bardzo często	39 (12%)	1 (0,3%)
	Zmniejszenie stężenia fibrynogenu	Bardzo często	52 (15%)	12 (3,5%)
	Wydłużony czas PTT	Bardzo często	49 (15%)	0
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ¹²	Bardzo często	48 (14%)	12 (3,5%)
	Zwiększenie INR	Bardzo często	47 (14%)	1 (0,3%)
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Bardzo często	36 (11%)	16 (4,7%)

Opis wybranych działań niepożądanych Zespół uwalniania cytokin W badaniu MonumentAL-1 (N=339) CRS wystąpił u 77% pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,5% pacjentów. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia CRS. Większość zdarzeń wystąpiła podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg (29%), dawki 0,06 mg/kg (44%), dawki 0,3 mg/kg (u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę co dwa tygodnie [co 2 tygodnie]; 33%) lub początkowej dawki leczenia (0,4 mg/kg [30%] lub 0,8 mg/kg [12%]). Mniej niż 4% zdarzeń CRS wystąpiło od 5. tygodnia; wszystkie zdarzenia były stopnia 1. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 27 godzin od ostatniej dawki, 91% zdarzeń wystąpiło w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 17 godzin. Tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio w 39%, 5% i 3,5% zdarzeń CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę (76%), niedociśnienie (15%), dreszcze (12%), niedotlenienie (7%), ból głowy (4,7%), tachykardię (5%) i podwyższoną aktywność aminotransferaz (aminotransferazy asparaginianowej [1,5%] i aminotransferazy alaninowej [0,9%]). Toksyczność neurologiczną W badaniu MonumentAL-1 (N=339) zdarzenia toksyczności neurologicznej zgłoszono u 29% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY. Zdarzenia toksyczności neurologicznej były stopnia 1. (17%), stopnia 2. (11%), stopnia 3. (2,3%) lub stopnia 4. (0,3%). Najczęściej zgłaszanym neurologicznym zdarzeniem toksycznym był ból głowy (9%). Raporty o ICANS zebrano tylko dla fazy 2. badania MonumentAL-1. Spośród 265 pacjentów w fazie 2, ICANS wystąpił u 9,8% (n=26) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły u 2,3% pacjentów. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami klinicznymi ICANS były stan splątania (3,8%), dezorientacja (1,9%), senność (1,9%) i obniżony poziom świadomości (1,9%). Sześćdziesiąt osiem procent (68%) wystąpiło jednocześnie z CRS (w trakcie lub w ciągu 7 dni od ustąpienia CRS). Trzy procent (3%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia ICANS. Ponadto w badaniu MonumentAL-1 zgłoszono jedno śmiertelne zdarzenie ICANS. Większość pacjentów doświadczyła ICANS podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg, dawki 0,06 mg/kg lub początkowej dawki leczenia (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (po 3%). Mediana czasu do wystąpienia ICANS wynosiła 28 godzin od ostatniej dawki, 68% zdarzeń rozpoczęło się w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, 32% zdarzeń wystąpiło po 48 godzinach, a mediana czasu trwania ICANS wynosiła 9 godzin. Toksyczność w jamie ustnej W badaniu MonumentAL-1 (N=339) u 78% pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 2% pacjentów. Zgłaszano przypadki toksyczności w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, zaburzenia połykania i zapalenie jamy ustnej. Ciężkie zakażenia W badaniu MonumentAL-1 (N=339) zakażenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 19% pacjentów; zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 1,5% pacjentów - zapalenie płuc związane z COVID-19, posocznica grzybicza, zakażenie i wstrząs septyczny. Najczęściej zgłaszanym (≥ 2%) zakażeniem stopnia 3. lub 4. było zapalenie płuc. Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 1% pacjentów, przy czym u 1,2% wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna. Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania znajdują się w punkcie 4.4. ChPL. Hipogammaglobulinemia U 64% pacjentów leczonych talkwetamabem w schemacie dawkowania co tydzień 0,4 mg/kg, u 66% pacjentów w schemacie dawkowania co dwa tygodnie 0,8 mg/kg oraz u 71% pacjentów z wcześniejszą ukierunkowaną terapią limfocytami T (patrz punkt 4.4) odnotowano wyjściowe wartości IgG poniżej 500 mg/dl odpowiadające hipogammaglobulinemii. Reakcje skórne W badaniu MonumentAL-1 (N=339) większość przypadków wysypki była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 3,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki od pierwszej dawki terapeutycznej wynosiła 22 dni. Większość toksyczności skórnych innych niż wysypka była stopnia 1. lub 2., ze świadem stopnia 3. występującym u 0,3% pacjentów. Zaburzenia paznokci wystąpiły u 56% pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Wskazówki dotyczące postępowania znajdują się w punkcie 4.4. ChPL.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02-222 Warszawa Tel.: +48 22 49 21 301 Faks: +48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beersel Belgia.

NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU

Na podstawie ChPL TALVEY, z dn. 24.06.2024 r.

INFORMACJE SZCZEGÓŁOWE: dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



Wsparcie w leczeniu – na każdym etapie choroby



Schematy terapii skojarzonej
z zastosowaniem daratumumabu
refundowane w Programie Lekowym B.54
od 1. linii leczenia*



Od
1L

Teklistamab w monoterapii
refundowany w Programie Lekowym B.54
od 4. linii leczenia*



Od
4L

Talkwetamab w monoterapii
refundowany w Programie Lekowym B.54
od 4. linii leczenia*



**NOWA
REFUNDACJA**
od 1.04.2025

Od
4L