

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL****TALVEY
TALQUETAMAB
3 mg/1,5 ml; 40 mg/1 ml
Solución inyectable**

Vía subcutánea

COMPOSICIÓN**TALVEY 3 mg/1,5 ml**

Cada frasco ampolla de 1,5 ml contiene: talquetamab 3 mg (2 mg/ml).

Excipientes: **edetato disódico dihidrato**, ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, sacarosa, agua para inyectables.

TALVEY 40 mg/1 ml

Cada frasco ampolla de 1 ml contiene: talquetamab 40 mg (40 mg/ml).

Excipientes: **edetato disódico dihidrato** sal disódica dihidratada EDTA, ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, sacarosa, agua para inyectables.

Talquetamab es un anticuerpo biespecífico humanizado de inmunoglobulina G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) dirigido contra los receptores de la familia de receptores acoplados a proteína G del grupo C de 5 miembros D (GPCR5D) y receptores CD3, producido en células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros anticuerpos monoclonales y **anticuerpos** conjugados **con fármaco**, Código ATC: L01FX29

INDICACIONES

TALVEY está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Esta indicación se basa en la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con TALVEY debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

TALVEY debe ser administrado por un profesional de la salud con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para manejar reacciones graves, incluido el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y toxicidad neurológica, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Posología

Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de cada dosis de TALVEY™ durante la fase escalonada de la dosis (ver Tabla 1).

TALVEY debe ser administrado por vía subcutánea con un esquema posológico semanal o quincenal (cada 2 semanas) según la Tabla 1. Los pacientes que reciben talquetamab de acuerdo con el esquema posológico semanal de 0,4 mg/kg y han alcanzado una respuesta clínica adecuada confirmadas en al menos dos evaluaciones consecutivas de la enfermedad, pueden ser considerados para cambiar al esquema posológico quincenal de 0,8 mg/kg.

Tabla 1: Dosis recomendada de TALVEY

Esquema posológico	Fase	Día	Dosis de TALVEY™ ^a
Esquema posológico semanal	Fase escalonada	Día 1	0,01 mg/kg
		Día 3 ^b	0,06 mg/kg
		Día 5 ^b	0,4 mg/kg
	Fase de tratamiento	Una vez a la semana en lo sucesivo ^c	0,4 mg/kg
Esquema posológico quincenal (cada 2 semanas)	Fase escalonada	Día 1	0,01 mg/kg
		Día 3 ^b	0,06 mg/kg
		Día 5 ^b	0,4 mg/kg
		Día 7 ^b	0,8 mg/kg
	Fase de tratamiento	Una vez cada 2 semanas en lo sucesivo ^c	0,8 mg/kg

^a Según el peso corporal actual y administrado por vía subcutánea.

^b La dosis se puede administrar entre 2 a 4 días después de la dosis anterior y administrarse hasta 7 días después de la dosis anterior para permitir la resolución de las reacciones adversas.

^c Dejar transcurrir un mínimo de 6 días entre las dosis semanales y un mínimo de 12 días entre las dosis quincenales (cada 2 semanas).

Se debe indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro sanitario y se les debe controlar durante 48 horas después de la administración de todas dosis de TALVEY dentro de la fase escalonada para detectar signos y síntomas del SLC e ICANS (ver “Advertencias y precauciones”).

Duración del tratamiento

Los pacientes deben ser tratados con TALVEY hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento previo

Los siguientes medicamentos previos al tratamiento se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de TALVEY durante la fase escalonada para reducir el riesgo de SLC (ver “Advertencias y precauciones”).

- Corticosteroides (dexametasona 16 mg o equivalente, por vía oral o intravenosa)
- Antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente, por vía oral o intravenosa)
- Antipiréticos (paracetamol 650 a 1000 mg o equivalente, por vía oral o intravenosa)

Los medicamentos previos al tratamiento deben administrarse antes de las dosis posteriores en los pacientes que repiten dosis dentro de la fase escalonada de TALVEY debido a retrasos en la dosis (consultar la Tabla 2) o para pacientes que experimentaron SLC (consultar la Tabla 3).

Prevención de infección

Antes de comenzar el tratamiento con TALVEY, debe considerarse la profilaxis para la prevención de infecciones, de acuerdo con las directrices institucionales locales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Retrasos en la administración de la dosis

Si una dosis de TALVEY se retrasa, se debe reiniciar el tratamiento según las recomendaciones enumeradas en la Tabla 2, y se debe reanudar el esquema posológico semanal o quincenal (cada 2 semanas) en consecuencia (ver “Posología”). Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de reiniciar TALVEY y los pacientes se deben controlar después de la administración de TALVEYTM (ver “Posología y forma de administración”).

Tabla 2: Recomendaciones para reiniciar TALVEY después de un retraso en la administración de la dosis

Esquema posológico	Última dosis administrada	Tiempo desde la última dosis administrada	Recomendación de TALVEY TM *
Esquema posológico semanal	0,01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 a 28 días	Repetir 0,06 mg/kg
		Más de 28 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 a 35 días	Repetir 0,4 mg/kg
		36 a 56 días	Reiniciar en 0,06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg
Esquema posológico quincenal (cada 2 semanas)	0,01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 a 28 días	Repetir 0,06 mg/kg
		Más de 28 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg
		8 a 35 días	Repetir 0,4 mg/kg
	0,4 mg/kg	36 a 56 días	Reiniciar en 0,06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 a 35 días	Repetir 0,8 mg/kg
		36 a 56 días	Reiniciar en 0,4 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar en 0,01 mg/kg

* Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de reiniciar TALVEYTM. Después de reiniciar TALVEYTM, reanudar la dosis semanal o quincenal (cada 2 semanas) en consecuencia (ver “Posología y forma de administración”).

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Pueden requerirse retrasos de la dosis para manejar las toxicidades relacionadas con TALVEY (ver “Advertencias y precauciones”). Ver la Tabla 2 para las recomendaciones sobre el reinicio de TALVEY después de un retraso en la administración de la dosis.

Ver las Tablas 3 y 4 para las acciones recomendadas para el manejo de SLC e ICANS. Ver la Tabla 5 para las modificaciones de las dosis recomendadas para otras reacciones adversas.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Se debe identificar el SLC en función de la presentación clínica (ver “Advertencias y precauciones”). Se debe evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha SLC, suspenda TALVEY hasta que se resuelva el SLC y abordar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Administrar terapia de apoyo para el SLC, que puede incluir cuidados intensivos para SLC grave o potencialmente mortal. Considerar pruebas de laboratorio para controlar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Tabla 3: Recomendaciones para el manejo de SLC

Grado de SLC ^a	Acciones de TALVEY	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Suspender TALVEY hasta que se resuelva el SLC. Administrar medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY.	Se puede considerar.	No corresponde
Grado 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo ^e o soplado. 	Suspender TALVEY hasta que se resuelva el SLC. Administrar medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY. Controlar a los pacientes durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo.	Administrar tocilizumab ^c 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (no superar 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según fuera necesario, si no responde a líquidos intravenosos o aumento de oxígeno complementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no hay mejoría dentro de las 24 horas del inicio de tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces por día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de corticosteroides hasta que el evento sea de Grado 1 o menor, luego reducir gradualmente durante 3 días.
Grado 3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o requerimiento de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo ^e, mascarilla facial, mascarilla de no-reinhalación o mascarilla Venturi 	<u>Duración < 48 horas</u> Por Grado 2. <u>Recurrente o duración < 48 horas</u> Interrumpir permanentemente el tratamiento con TALVEY TM .	Administrar tocilizumab ^c 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (no superar 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según fuera necesario, si no responde a líquidos intravenosos o aumento de oxígeno complementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no hay mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces por día o dexametasona (por ejemplo 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar con el uso de corticosteroides hasta que el evento es de Grado 1 o menor, luego reducir gradualmente durante 3 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Grado 4 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluida vasopresina), o requerimiento de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva binivel en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica) 	Interrumpir permanentemente el tratamiento con TALVEY.	Administrar tocilizumab ^c 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (no superar 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según fuera necesario, si no responde a líquidos intravenosos o aumento de oxígeno complementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Según se indica más arriba o administrar 1000 mg por día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días según criterio médico. Si no hay mejoría o si la afección empeora, considerar inmunosupresores alternativos ^c
--	--	---	--

^a Basado en la clasificación de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) para el SLC (Lee et al 2019).

^b Consultar el prospecto de tocilizumab para obtener detalles.

^c Tratar SLC sin respuesta según lineamientos institucionales.

^d Atribuido al SLC. Es posible que la fiebre no siempre se presente concomitantemente con hipotensión o hipoxia ya que puede enmascarse con intervenciones tales como antipiréticos o tratamiento con anticitocinas (por ejemplo, tocilizumab o esteroides).

^e La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 l/min, y la cánula nasal de alto flujo es >6 l/min.

Toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, suspender TALVEYTM y considerar una evaluación neurológica. Descartar otras causas de síntomas neurológicos. Proporcionar tratamiento de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, para el ICANS grave o potencialmente mortal. Las recomendaciones sobre el abordaje de ICANS se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo de ICANS

Grado de ICANS ^{a, b}	SLC concurrente	Sin SLC concurrente
Grado 1 Puntuación ICE ^c 7-9 o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta espontáneamente.	Manejo de SLC según la Tabla 3. Controlar los síntomas neurológicos y considerar una consulta y evaluación neurológica, según criterio médico.	Controlar los síntomas neurológicos y considerar una consulta y evaluación neurológica, según criterio médico.
	Suspender TALVEY hasta que se resuelva el ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis convulsiva.	
Grado 2 Puntuación ICE ^c 3-6 o nivel de conciencia deprimido ^d : se despierta con la voz.	Administrar tocilizumab de acuerdo con la Tabla 3 para el manejo de SLC. Si no hay mejoría después del inicio de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona ^e por vía intravenosa cada 6 horas si todavía no toma corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menos, luego disminuir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona ^e por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menos, luego disminuir gradualmente.
	Suspender TALVEY hasta que se resuelva el ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis convulsiva. Considerar una consulta neurológica y con otros especialistas para mayor evaluación, según sea necesario. Controlar a los pacientes durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo.	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

<p>Grado 3</p> <p>Puntuación ICE° 0-2 (Si la puntuación de ICE es 0, pero el paciente se despierta (por ejemplo, despierta con afasia global) y es capaz de realizar una evaluación)</p> <p>o nivel de conciencia deprimido^d: se despierta con estímulo táctil únicamente, o</p> <p>o convulsiones ^d, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente, o • estados epilépticos no convulsivos en electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, <p>o aumento de la presión intracraneal: edema focal/local en neuroimagen ^d.</p>	<p>Administrar tocilizumab de acuerdo con la Tabla 3 para el manejo de SLC.</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona^e por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menos, luego disminuir.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis convulsiva. Considerar una consulta neurológica y con otros especialistas para mayor evaluación, según sea necesario.</p> <p><u>Primera aparición</u> Suspender TALVEY hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>Controlar a los pacientes durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el monitoreo.</p> <p><u>Recurrente:</u> Interrumpir permanentemente el tratamiento con TALVEYTM.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona^e por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menos, luego disminuir.</p>
<p>Grado 4</p> <p>Puntuación ICE° 0 (El paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación ICE)</p> <p>o nivel de conciencia deprimido^d, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o • estupor o coma, <p>o convulsiones, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 minutos), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al basal en el medio, <p>o hallazgos motores^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focal profunda tal como hemiparesia o paraparesia, <p>o edema cerebral/presión intracraneal elevada^d, con signos/síntomas tales como:</p>	<p>Administrar tocilizumab de acuerdo con la Tabla 3 para el manejo de SLC.</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona^e por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menos, luego disminuir.</p> <p>Como alternativa, considerar administrar 1000 mg por día de metilprednisolona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y continuar con 1000 mg por día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 2 o más días.</p> <p>Interrumpir permanentemente el tratamiento con TALVEY.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis convulsiva. Considerar una consulta neurológica y con otros especialistas para mayor evaluación, según sea necesario.</p> <p>En caso de edema cerebral/presión intracraneal elevada, consultar los lineamientos institucionales para el manejo.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona^e por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o menos, luego disminuir gradualmente.</p> <p>Como alternativa, considerar administrar 1000 mg por día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días; si mejora, luego manejar según se indica más arriba.</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

- edema cerebral difuso en neuroimágenes, o
- posición de descerebración y decorticación, o
- parálisis del nervio craneal VI, o
- papiledema, o
- tríada de Cushing

^a El manejo se determina por el evento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

^b Calificación ASTCT 2019 para ICANS.

^c Si el paciente se puede despertar y es capaz de realizar la Evaluación de Encefalopatía Asociada a Células Inmunoefectoras (ICE, por sus siglas en inglés), evaluar lo siguiente: **Orientación** (orientado en el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Denominación** (nombrar 3 objetos, por ejemplo, señalar a reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); **Seguimiento de comandos** (por ejemplo, "muéstrame 2 dedos" o "cierre los ojos y saque la lengua" = 1 punto); **Escritura** (capacidad de escribir una oración estándar = 1 punto; y **Atención** (contar hacia atrás de a diez desde 100 = 1 punto). Si el paciente no es fácil de despertar e incapaz de realizar la evaluación ICE (Grado 4 ICANS) = 0 puntos.

^d Atribuido a ninguna otra causa.

^e Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo de la toxicidad neurológica

Reacción adversa	Severidad ^a	Acciones
Toxicidad neurológica ^a (excluyendo ICANS)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY hasta que los síntomas de toxicidad neurológica se resuelvan o se estabilicen ^b
	Grado 2 Grado 3 (primera ocurrencia)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a Grado 1 o menor ^b • Proveer terapia de soporte
	Grado 3 (recurrente) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente TALVEY • Proveer terapia de soporte, lo cual puede incluir cuidados intensivos
^a En base al National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03		
^b Ver Tabla 2 para recomendaciones para reiniciar TALVEY TM después de un retraso en la administración de la dosis		

Otras reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 6: Modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Infecciones graves (ver "Advertencias y precauciones")	Todos los grados	<ul style="list-style-type: none"> • No administrar el esquema escalonado de la dosis de TALVEY en pacientes con infección activa • Suspender TALVEY en la fase escalonada hasta que se resuelva la infección.
	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY durante la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a Grado 2 o mejor.
Citopenias (ver "Advertencias y precauciones")	Recuento absoluto de neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $0,5 \times 10^9/l$ o mayor.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $1,0 \times 10^9/L$ o mayor y se resuelva la fiebre.
	Hemoglobina menor que 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY hasta que la hemoglobina sea 8 g/dl o mayor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

	<p>Recuento de plaquetas menor que 25000/μl</p> <p>Recuento de plaquetas entre 25000/μl y 50000/μl con sangrado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Suspender TALVEY hasta que el recuento de plaquetas sea de 25000/μl o mayor y no haya evidencia de sangrado</u>
Toxicidad oral, incluyendo pérdida de peso (ver “Advertencias y precauciones”)	Toxicidad que no responde al cuidado de soporte	<p><u>Interrumpir TALVEY hasta la estabilización o mejora, y considerar reiniciar en programa modificado, como se explica a continuación:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Si la dosis actual es 0,4 mg/kg cada semana, cambiar a 0,4 mg/kg cada dos semanas</u> • <u>Si la dosis actual es 0,8 mg/kg cada dos semanas, cambiar a 0,8 mg/kg cada cuatro semanas</u>
Reacciones cutáneas, incluyendo trastornos ungueales (ver “Advertencias y precauciones”)	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY™ hasta que la reacción adversa mejore a Grado 1 o al valor basal.
Otras reacciones adversas no hematológicas ^a (ver “Reacciones adversas”)	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender TALVEY™ hasta que la reacción adversa mejore a Grado 1 o al valor basal.

^a De acuerdo con los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), versión 4.03

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe un uso relevante de TALVEY™ en la población pediátrica en el tratamiento del mieloma múltiple.

Población de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (ver “Propiedades farmacocinéticas”). **No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave o son escasos.**

Forma de administración

TALVEY es para uso subcutáneo.

El volumen requerido de TALVEY debe inyectarse en el tejido subcutáneo del abdomen (sitio de inyección preferido). De manera alternativa, TALVEY puede inyectarse en el tejido subcutáneo en otros sitios (por ejemplo, el muslo). Si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones de TALVEY deben estar al menos a 2 cm de distancia.

TALVEY no debe inyectarse en tatuajes o cicatrices o áreas en que la piel esté roja, con moretones, sensible, dura o no intacta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

Ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones” para consultar las indicaciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Síndrome de liberación de citocinas (SLC)**

En pacientes que reciben TALVEY puede ocurrir SLC, incluyendo reacciones potencialmente mortales o mortales (ver “Reacciones adversas”). Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, pero no estar limitados a, pirexia, hipotensión, escalofríos, hipoxia, dolor de cabeza, taquicardia y transaminasas elevadas. Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria aguda, toxicidad neurológica, insuficiencia renal y/o hepática y coagulación intravascular diseminada (CID).

El tratamiento con TALVEY se debe iniciar con esquema posológico escalonado y se deben administrar medicamentos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) antes de cada dosis de TALVEY durante la fase escalonada de la dosis para reducir el riesgo de SLC. Los pacientes deben ser controlados apropiadamente luego de la administración. En pacientes que experimentaron SLC después de su dosis anterior, los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de la siguiente dosis de TALVEY (ver “Posología y forma de administración”).

Los sujetos que experimentaron SLC de Grado 3 o mayor con algún tratamiento previo de redirección de células T fueron excluidos de los estudios clínicos. No se puede excluir que un SLC grave previo con tratamiento de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) u otros acopladores de células T pueda tener impacto en la seguridad de TALVEY. Los potenciales beneficios del tratamiento deben ser ponderados cuidadosamente contra el riesgo de eventos neurológicos, y se debe tener mucha precaución al administrar TALVEY a estos pacientes.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que presenten signos o síntomas de SLC. Ante el primer signo de SLC, evaluar inmediatamente al paciente para su hospitalización e instituir el tratamiento con cuidados de apoyo, tocilizumab y/o corticosteroides, de acuerdo con la gravedad. El uso de factores mieloides de crecimiento, particularmente el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), debe evitarse durante el SLC. El tratamiento con TALVEY™ se debe interrumpir hasta que se resuelva el SLC (ver “Posología y forma de administración”).

Toxicidades neurológicas, incluyendo ICANS

Se han producido toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales, incluyendo ICANS, después del tratamiento con TALVEY (ver “Reacciones adversas”).

Se ha producido ICANS, incluyendo reacciones mortales, después del tratamiento con TALVEY. El inicio de ICANS puede ser concurrente con SLC, después de la resolución de SLC o en ausencia de SLC. Los signos y síntomas clínicos de ICANS pueden incluir, pero no está limitada a, estado de confusión, nivel de conciencia deprimido, desorientación, somnolencia, letargo y bradifrenia.

Los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas de toxicidades neurológicas y tratados de inmediato. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidades neurológicas, incluyendo ICANS. Ante la primera señal de toxicidades neurológicas, incluyendo ICANS, evaluar inmediatamente al paciente y brindar atención de apoyo según la gravedad. Los pacientes que experimenten ICANS de Grado 2 o mayor deben ser instruidos a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

permanecer cerca de un centro de atención médica y monitoreados en cuanto a signos y síntomas durante 48 horas después de la siguiente dosis de TALVEY.

Se debe suspender o discontinuar TALVEY debido a ICANS y otras toxicidades neurológicas de acuerdo con la gravedad y se deben seguir las recomendaciones de manejo indicadas en la Tabla 4 (ver “Posología y forma de administración”).

No hay datos en el uso de talquetamab en pacientes con afección del SLC por mieloma u otras patologías del SLC clínicamente relevantes como resultado de su exclusión del estudio debido al riesgo potencial de ICANS.

Debido al potencial de ICANS, se debe instruir a los pacientes a evitar conducir u operar maquinaria durante la fase de aumento y durante 48 horas después de la finalización de la fase de aumento, y en el caso de una nueva aparición de algún síntoma neurológico, hasta que el síntoma se resuelva (ver “Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas”).

Manejo de toxicidades neurológicas

Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, se debe considerar una evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. Se debe suspender TALVEYTM hasta que la reacción adversa se resuelva (consultar la Tabla 4). Se deben proporcionar cuidados intensivos y tratamiento de soporte para las toxicidades neurológicas graves o potencialmente letales.

Toxicidad oral

Pueden ocurrir toxicidades orales, incluyendo disgeusia, sequedad de boca, disfagia y estomatitis después del tratamiento con TALVEY (ver “Reacciones adversas”).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de toxicidad oral. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad oral y brindar atención de apoyo. La atención de apoyo puede incluir agentes estimulantes de la saliva, enjuague bucal con esteroides o consulta con un nutricionista. Interrumpir el TALVEY o considere una dosificación menos frecuente (ver “Posología y forma de administración”).

Con el tiempo, puede producirse una pérdida de peso notable (ver “Reacciones adversas”). El cambio de peso debe ser monitoreado regularmente durante la terapia. La pérdida de peso clínicamente significativa debe evaluarse más a fondo. Se debe interrumpir TALVEY o se debe considerar una dosis menos frecuente (ver “Posología y forma de administración”).

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluidas infecciones mortales o potencialmente mortales, en pacientes que reciben TALVEY (ver “Reacciones adversas”). Los pacientes se deben controlar para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TALVEY y tratarlos adecuadamente. Administrar antimicrobianos profilácticos de acuerdo con los lineamientos institucionales locales. Se debe interrumpir TALVEY según lo indicado (ver “Posología y forma de administración”). Se debe indicar a los pacientes de buscar recomendación médica si se presentan signos o síntomas que sugieran una infección.

Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben TALVEY (ver “Reacciones adversas”). Los niveles de inmunoglobulina deben monitorearse durante el tratamiento con TALVEY. Se usó un tratamiento de inmunoglobulina intravenoso o subcutáneo para tratar a los pacientes con hipogammaglobulinemia. Los pacientes deben ser tratados de acuerdo con las directrices institucionales locales, incluyendo precauciones para las infecciones, profilaxis con antibióticos o con antivirales, y administración de reemplazo de inmunoglobulina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL****Citopenias**

Se ha observado neutropenia, neutropenia febril y trombocitopenia de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento en pacientes que recibieron el TALVEY. La mayoría de las citopenias ocurrieron durante las primeras 8 a 10 semanas. Se deben controlar los hemogramas completos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se debe proveer atención de soporte según las directrices institucionales locales. Los pacientes con neutropenia se deben monitorear por signos de infección. Se debe suspender TALVEY según se justifique (ver “Posología y forma de administración”).

Reacciones cutáneas

TALVEY puede causar reacciones cutáneas, incluyendo erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, así como también trastornos ungueales (ver “Reacciones adversas”). Se debe controlar las reacciones cutáneas incluyendo la progresión de la erupción para una intervención temprana y el tratamiento con corticosteroides. Para erupciones de Grado 3 o mayor, o de Grado 1 o 2 con empeoramiento, se deben administrar esteroides orales. Para las reacciones cutáneas sin reacciones con exantema, se puede considerar una modificación de la dosis (consultar la Tabla 6).

Para las reacciones cutáneas y trastornos ungueales, TALVEY debe suspenderse con base en la gravedad y se deben seguir las directrices institucionales (ver “Posología y forma de administración”).

Vacunas

La respuesta inmune a la vacuna puede reducirse al recibir TALVEY. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con TALVEY. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

En caso de exposición inesperada durante el embarazo, ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe verificar el estado de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento de TALVEYTM. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 3 meses luego de la última dosis de TALVEY (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacción con TALVEY.

Talquetamab provoca la liberación de citocinas (ver “Propiedades farmacodinámicas”) que pueden suprimir la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP), lo que podría dar lugar a una mayor exposición de los sustratos del CYP. Se espera que el mayor riesgo de interacción medicamento-medicamento ocurra desde el inicio de la fase escalonada de talquetamab hasta 9 días después de la primera dosis de tratamiento y durante y después del SLC (ver “Advertencias y precauciones”). Controlar la toxicidad o las concentraciones de medicamentos que son sustratos de CYP (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) en los que cambios mínimos de concentración pueden provocar reacciones adversas graves. La dosis de los fármacos sustrato CYP concomitantes (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) debe ajustarse según sea necesario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL****FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA****Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en las mujeres**

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con TALVEY™.

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de su dosis final de TALVEY.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de TALVEY en mujeres embarazadas o datos de animales para evaluar el riesgo de TALVEY en el embarazo. Se conoce que la IgG humana atraviesa la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, talquetamab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Se desconocen los efectos de TALVEY™ en el feto en desarrollo. TALVEY no se recomienda para mujeres que están embarazadas o para mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos.

Si se toma TALVEY durante el embarazo, se puede esperar una respuesta inmunitaria reducida a las vacunas en los recién nacidos. En consecuencia, las vacunas en recién nacidos que contengan virus vivos, como la vacuna BCG, deben posponerse hasta las 4 semanas (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

Lactancia

Se desconoce si talquetamab se excreta en la leche humana. Se conoce que la IgG humana se excreta en la leche humana. Por lo tanto, y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes se desconoce para TALVEY, las pacientes no deben amamantar durante el tratamiento con TALVEY™ y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de talquetamab en la fertilidad. Los efectos de talquetamab sobre la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado en estudios con animales.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

TALVEY posee una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes que reciben TALVEY corren el riesgo de tener un nivel de conciencia deprimido (ver “Advertencias y precauciones”). Los pacientes deben evitar conducir u operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante y por un período de 48 horas después de finalizar el esquema posológico escalonado de TALVEY (ver “Posología y forma de administración”), y en el caso de una nueva aparición de cualquier síntoma neurológico, hasta que los síntomas se resuelvan.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron SLC (77%), disgeusia (72%), hipogammaglobulinemia (67%) trastornos ungueales (56%), dolor musculoesquelético (48%), anemia (47%), trastornos cutáneos (43%), fatiga (43%), disminución del peso (40%), erupción cutánea (39%), sequedad bucal (36%), neutropenia (35%), pirexia (33%), xerosis (32%), trombocitopenia (30%), infección del tracto respiratorio superior (29%), linfopenia (27%), disfagia (24%), diarrea (25%), prurito (23%), tos (23%), dolor (22%), disminución del apetito (22%) y cefalea (20%).

Las reacciones adversas serias notificadas en pacientes incluyeron SLC (13%), pirexia (5%), ICANS (3,8%), sepsis (3,8%), COVID-19 (3,2%), infección bacteriana (2,4%), neumonía (2,4%), infección viral (2,4%), neutropenia (2,1%) y dolor (2,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron ICANS (1,1%) y disminución del peso (0,9%).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de TALVEY se evaluó en 339 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, incluidos los pacientes tratados con TALVEY en el régimen de dosis recomendado con o sin una terapia previa de redirección de células T, tratados con TALVEY en el régimen de dosis recomendado en MonumenTAL-1. La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 (rango: 0,0 a 32,9) meses.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron TALVEY. Los datos de seguridad de TALVEY también fueron evaluados en toda la población tratada (N=501) sin reacciones adversas adicionales identificadas.

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. La categoría de frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendiente.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TALVEY en MonumenTAL-1 (N=339)

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Frecuencia Categoría	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Infección bacteriana*	Muy frecuentes	40 (12%)	11 (3,2%)
Infección fúngica*	Muy frecuentes	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Muy frecuentes	63 (19%)	10 (2,9%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	Muy frecuentes	98 (29%)	7 (2,1%)
Sepsis*#	Frecuentes	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Neumonía*	Frecuentes	23 (7%)	11 (3,2%)
Infección viral*	Frecuentes	23 (7%)	6 (1,8%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia*	Muy frecuentes	119 (35%)	103 (30%)
Anemia*	Muy frecuentes	158 (47%)	99 (29%)
Trombocitopenia	Muy frecuentes	101 (30%)	71 (21%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

Linfopenia	Muy frecuentes	91 (27%)	83 (25%)
Leucopenia	Muy frecuentes	62 (18%)	38 (11%)
Hemorragia ¹	Frecuentes	27 (8%)	5 (1,5%)
Neutropenia febril	Frecuentes	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuentes	260 (77%)	5 (1,5%)
Hipogammaglobulinemia ²	Muy frecuentes	227 (67%)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	Muy frecuentes	76 (22%)	4 (1,2%)
Hipopotasemia	Muy frecuentes	55 (16%)	12 (3,5%)
Hipofosfatemia*	Muy frecuentes	49 (15%)	21 (6%)
Hipomagnesemia	Muy frecuentes	35 (11%)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras [‡]	Frecuentes	26 (10%)	6 (2,3%)
Encefalopatía ³	Frecuentes	36 (11%)	0
Cefalea*	Muy frecuentes	69 (20%)	2 (0,6%)
Disfunción motora ⁴	Muy frecuentes	38 (11%)	2 (0,6%)
Mareos*	Muy frecuentes	42 (12%)	8 (2,4%)
Neuropatía sensorial ⁵	Muy frecuentes	34 (10%)	0
Ataxia	Poco frecuente	1 (0,3%)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos*	Muy frecuentes	78 (23%)	0
Disnea ^{6#}	Muy frecuentes	39 (12%)	5 (1,5%)
Dolor oral*	Muy frecuentes	42 (12%)	0
Trastornos gastrointestinales			
Disgeusia ^{‡7}	Muy frecuentes	245 (72%)	0
Boca seca [‡]	Muy frecuentes	122 (36%)	0
Disfagia	Muy frecuentes	82 (24%)	3 (0,9%)
Diarrea	Muy frecuentes	84 (25%)	4 (1,2%)
Estomatitis ⁸	Muy frecuentes	67 (20%)	4 (1,2%)
Náuseas	Muy frecuentes	64 (19%)	0
Constipación	Muy frecuentes	61 (18%)	0
Dolor abdominal*	Muy frecuentes	35 (10%)	1 (0,3%)
Vómitos	Muy frecuentes	34 (10%)	2 (0,6%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	132 (39%)	12 (3,5%)
Trastorno de la piel*	Muy frecuentes	145 (43%)	0
Xerosis ⁹	Muy frecuentes	109 (32%)	0
Prurito	Muy frecuentes	79 (23%)	1 (0,3%)
Trastornos ungueales*	Muy frecuentes	191 (56%)	0
Alopecia	Frecuentes	30 (9%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético*	Muy frecuentes	164 (48%)	12 (3,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	Muy frecuentes	147 (43%)	12 (3,5%)
Disminución de peso	Muy frecuentes	134 (40%)	11 (3,2%)
Pirexia*	Muy frecuentes	113 (33%)	6 (1,8%)
Dolor*	Muy frecuentes	76 (22%)	7 (2,1%)
Edema ¹⁰	Muy frecuentes	59 (17%)	0
Reacción en el lugar de la inyección ¹¹	Muy frecuentes	45 (13%)	0
Escalofríos	Muy frecuentes	39 (12%)	1 (0,3%)
Investigaciones			
Fibrinógeno disminuido	Muy frecuentes	52 (15%)	12 (3,5%)
TPa prolongado	Muy frecuentes	49 (15%)	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Elevación de las transaminasas ¹²	Muy frecuentes	48 (14%)	12 (3,5%)
RIN aumentado	Muy frecuentes	47 (14%)	1 (0,3%)
Gamma-glutamilttransferasa aumentada	Muy frecuentes	36 (11%)	16 (4,7%)

Las reacciones adversas se codifican utilizando el MedDRA Versión 24.0.

‡ De acuerdo con CTCAE v4.03, el grado de toxicidad máximo para la disgeusia es 2 y el grado de toxicidad máximo para la boca seca es 3

* Término agrupado

Contiene desenlace(s) fatal(es).

¹ **Hemorragia incluye: hemorragia conjuntival, epistaxis, hematoma, hematuria, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, hemorragia periorbitaria, petequias, hemorragia rectal, hematoma subdural y hemorragia vaginal.**

² Hipogammaglobulinemia incluye: hipogammaglobulinemia y/o sujetos con niveles de IgG de laboratorio por debajo de 500 mg/dl después del tratamiento con talquetamab

³ Encefalopatía incluye: agitación, amnesia, afasia, bradifrenia, estado de confusión, delirio, desorientación, encefalopatía, alucinaciones, letargo, deterioro de la memoria, inquietud, trastornos del sueño y somnolencia.

⁴ Disfunción motora incluye: disgrafía, disfonía, alteración de la marcha, espasmos musculares, debilidad muscular y temblor.

⁵ Neuropatía sensorial incluye: disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, neuropatía sensorial periférica, ciática y neuronitis vestibular.

⁶ Disnea incluye: insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea por esfuerzo, insuficiencia respiratoria y taquipnea.

⁷ Disgeusia incluye: ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto.

⁸ Estomatitis incluye: queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, malestar oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, estomatitis, hinchazón lingual, malestar lingual, eritema lingual, edema lingual y ulceración lingual.

⁹ Xerosis incluye: ojo seco, piel seca y xerosis.

¹⁰ Edema incluye: retención de líquidos, hinchazón gingival, hipervolemia, hinchazón articular, hinchazón labial, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periférica e hinchazón.

¹¹ Reacción en el lugar de la inyección incluye: molestias en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección, placa en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, exantema cutáneo en el lugar de la inyección y reacción en el lugar de la inyección.

¹² La elevación de transaminasas incluye: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de transaminasas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

En MonumentAL-1 (N=339), se produjo SLC en el 77% de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 1,5% de los pacientes. El treinta y un por ciento (31%) de los pacientes experimentó más de un evento de SLC. La mayoría de los eventos ocurrieron durante la fase escalonada después de la dosis de 0,01 mg/kg (29%), la dosis de 0,06 mg/kg (44%), la dosis de 0,3 mg/kg (para pacientes que recibieron posología quincenal [cada 2 semanas]; 33%), o la dosis inicial del tratamiento (0,4 mg/kg [30%] o 0,8 mg/kg [12%]). Menos del 4% de los eventos de SLC ocurrieron a partir de la semana 5; todos los eventos fueron de Grado 1. La mediana de tiempo hasta la aparición de SLC fue de 27 horas desde la última dosis, el 91% de los eventos ocurrieron dentro de las 48 horas desde la última dosis y la mediana de duración fue de 17 horas. Se usó tocilizumab, corticosteroides, y tocilizumab en combinación con corticoesteroides para tratar el SLC en el 39%, el 5% y 3,5% de los eventos de SLC, respectivamente. Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, pero no estar limitados a, pirexia (76%), hipotensión (15%), escalofríos (12%), hipoxia (7%), cefalea (4,7%), taquicardia (5%) y elevación de transaminasas (aspartato aminotransferasa [1,5%] y alanina aminotransferasa [0,9%]).

Toxicidades neurológicas

En MonumentAL-1 (N=339), se reportaron toxicidades neurológicas en el 29% de los pacientes que recibieron TALVEY. Los eventos de toxicidad neurológica fueron de Grado 1 (17%), de Grado 2 (11%), de Grado 3 (2,3%) o de Grado 4 (0,3%). El evento de toxicidad neurológica notificado con mayor frecuencia fue cefalea (9%).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

ICANS se recopiló únicamente para la Fase 2 en MonumenTAL-1, de los 265 pacientes en la Fase 2, ICANS ocurrió en el 9,8% (n=26) de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 y 4 ocurrieron en el 2,3% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes notificadas de ICANS fueron estado de confusión (3,8%), desorientación (1,9%), somnolencia (1,9%) y nivel de consciencia deprimido (1,9%). El sesenta y ocho por ciento (68%) fueron concurrentes con SLC (durante o en los 7 días posteriores a la resolución del SLC). El tres por ciento (3%) de los pacientes experimentó más de un evento de ICANS. Además, se notificó un evento fatal de ICANS en MonumenTAL-1. La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS durante la fase de aumento después de la dosis de 0,01 mg/kg, la dosis de 0,06 mg/kg o la dosis de tratamiento inicial (0,4 mg/kg y 0,8 mg/kg) (3% cada uno). La mediana de tiempo hasta el inicio del ICANS fue de 28 horas desde la última dosis, el 68% de los eventos comenzaron en las 48 horas posteriores a la última dosis, 32% de los eventos ocurrieron luego de 48 horas, y la mediana de duración del ICANS fue de 9 horas.

Toxicidad oral

En MonumenTAL-1 (N=339), setenta y ocho por ciento (78%) de los pacientes presentó eventos de Grado 1 o 2, y ocurrieron eventos de Grado 3 en 2% de los pacientes. Se reportaron eventos de toxicidad oral que incluyeron disgeusia, boca seca, disfagia, y estomatitis.

Infecciones graves

En MonumenTAL-1 (N = 339), se produjeron infecciones de Grado 3 o Grado 4 en el 19% de los pacientes, infecciones mortales en el 1,5% de los pacientes – neumonía por COVID-19, septicemia fúngica, infección y shock séptico. La infección de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fue neumonía. Se observó neutropenia febril en 1% de los pacientes y 1,2% experimentó neutropenia febril seria. Consultar la sección “Advertencias y precauciones” para conocer la guía de monitoreo y gestión.

Hipogammaglobulinemia

Se han notificado valores post-basales de IgG de menores a 500 mg/dl, consistentes con hipogammaglobulinemia en 64% de los pacientes tratados con talquetamab en el esquema posológico de 0,4 mg/kg una vez a la semana, 66% de los pacientes en el esquema posológico de 0,8 mg/kg cada dos semanas y en 71% de los pacientes con tratamiento previo de redireccionamiento de células T (consultar la sección “Advertencias y precauciones”).

Reacciones cutáneas

En MonumenTAL-1 (N=339), la mayoría de los casos de exantema cutáneo fueron de Grado 1 o 2, y los eventos de Grado 3 ocurrieron en el 3,5% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el inicio a partir de la primera dosis de tratamiento para el exantema fue de 22 días. La mayoría de las toxicidades sin exantema cutáneo fueron de Grado 1 o 2, y ocurrió prurito de Grado 3 en 0,3% de los pacientes. Ocurrieron trastornos ungueales en 56% de los pacientes y fueron de Grado 1 o 2. Consultar la sección “Advertencias y precauciones” para conocer la guía de gestión.

Notificación de presuntas reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento con posterioridad a su autorización. Esto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL****SOBREDOSIS****Síntomas y signos**

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de talquetamab. En ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 1,2 mg/kg una vez cada 2 semanas y 1,6 mg/kg cada mes.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente un tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Talquetamab es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina G4 prolina, alanina, alanina (IgG4 PAA) dirigido contra GPRC5D y el receptor CD3 en células T.

Talquetamab promueve una mayor citotoxicidad mediada por células T a través del reclutamiento de células T que expresan CD3 a células que expresan GPRC5D. Esto conduce a la activación de las células T e induce la lisis posterior de las células que expresan GPRC5D mediada por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de las células T citotóxicas. Basado en la expresión de GPRC5D, talquetamab se dirige particularmente a las células de mieloma múltiple, lo que reduce los posibles efectos secundarios hacia otros linajes celulares.

Efectos farmacodinámicos

Dentro del primer mes de tratamiento con talquetamab, se observó activación y redistribución de linfocitos T e inducción de citocinas séricas.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de TALVEY como monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en un estudio de un solo grupo, abierto y multicéntrico, MonumenTAL-1. El estudio excluyó a pacientes que recibieron tratamiento de redirección de células T dentro de 3 meses, que hayan experimentado previamente un SLC de Grado 3 o más alto relacionado con algún tratamiento de redireccionamiento de células T, un trasplante alogénico de células madre dentro de los últimos 6 meses, trasplante autólogo de células madre dentro de 3 meses, accidente cerebrovascular o convulsiones dentro de los últimos 6 meses, afectación del SNC o signos clínicos de afectación meníngea de mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, antecedente activo o documentado de enfermedad autoinmune, con la excepción de vitíligo, dermatitis atópica de la niñez resuelta, síndrome de POEMS, amiloidosis de cadena ligera primaria y enfermedad de Grave previa que era eutiroides con base en los síntomas clínicos y las pruebas de laboratorio.

Los pacientes recibieron TALVEY 0,4 mg/kg por vía subcutánea semanalmente, después de dos dosis de aumento (0,01 y 0,06 mg/kg) en la primera semana de tratamiento, o TALVEY 0,8 mg/kg por vía subcutánea cada dos semanas, después de tres dosis de aumento (0,01, 0,06 y 0,3 mg/kg), hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron hospitalizados para su monitoreo durante al menos 48 horas después de cada dosis de TALVEY durante la fase de aumento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

De 143 pacientes tratados con TALVEY 0,4 mg/kg semanalmente que no estuvieron expuestos a una terapia previa de redirección de células T, la mediana de edad fue de 67 (rango: 46 a 86) años, el 55% eran hombres, el 90% eran blancos y el 8% eran de raza negra o afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango: 2 a 13) terapias previas, y el 78% de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo. El noventa y cuatro por ciento (94%) de los pacientes fueron refractarios a su última terapia y el 74% fueron refractarios a un IP, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38. De los 132 pacientes para los que se disponía de datos citogenéticos iniciales, los factores citogenéticos de alto riesgo (presencia de t(4:14), t(14:16) y/o del(17p)) estaban presentes en el 31% de los pacientes.

De 145 pacientes tratados con TALVEY 0,8 mg/kg quincenalmente (cada 2 semanas) que no estuvieron expuestos a una terapia previa de redirección de células T, la mediana de edad fue de 67 años (rango: 38 a 84), el 57% eran hombres, el 86% eran blancos y el 6% eran de raza negra o afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango: 2 a 17) terapias previas, y el 79% de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo. El noventa y cuatro por ciento (94%) de los pacientes fueron refractarios a su última terapia y el 69% fueron refractarios a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38. De los 128 pacientes para los que se disponía de datos citogenéticos iniciales, los factores citogenéticos de alto riesgo (presencia de t(4:14), t(14:16) y/o del(17p)) estaban presentes en el 29% de los pacientes.

Los resultados de eficacia se basaron en una tasa de respuesta general determinada por la evaluación del Comité de revisión independiente utilizando los criterios del IMWG. La mediana de la duración de seguimiento entre los pacientes que recibieron TALVEY 0.4 mg/kg una vez a la semana fue de 18,8 meses; un estimado de 51,5% de los sujetos con respuesta mantuvo la respuesta durante al menos 9 meses.

Tabla 8: Resultados de eficacia para MMY1001 (MonumenTAL-1) en pacientes que reciben TALVEY 0,4 mg/kg por semana

	0,4 mg/kg semanal^a (N=143)
Tasa de respuesta global (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1%)
(IC del 95%)	(66,1; 81,1)
Respuesta completa estricta (sCR)	23,8%
Respuesta completa (CR)	9,8%
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	25,9%
Respuesta parcial (PR)	14,7%
Duración de la respuesta (DOR) (meses)	
Número de respondedores	106
Mediana de DOR (IC del 95%) (meses)	9,5 (6,7, 13,3)
Tiempo hasta la primera respuesta	
Número de respondedores	106
Mediana (rango) (meses)	1,2 (0,2, 10,9)
Tasa de negatividad de la MRD	
Tasa de negatividad de la MRD en todos los pacientes tratados, n (%)	44 (30,8%)
(IC del 95%)	(23,3, 39,0)
Tasa de negatividad de MRD ^b en pacientes que lograron CR o sCR	
Número de pacientes con CR o mejor	N=48
Tasa de negatividad de MRD, n (%)	26 (54,2%)
(IC del 95%)	(39,2; 68,6)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

IC=intervalo de confianza; MRD=enfermedad residual mínima

^a La tasa de negatividad de MRD se define como la proporción de participantes que lograron un estado negativo de MRD (en 10^{-5}) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la enfermedad progresiva (PD) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

^b Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la MRD (umbral de prueba de 10^{-5}) dentro de los 3 meses posteriores de alcanzar CR/sCR hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

La mediana de la duración de seguimiento entre los pacientes que recibieron TALVEY 0,8 mg/kg cada dos semanas fue de 12,7 meses; un estimado de 76,3% de los sujetos con respuesta mantuvo la respuesta durante al menos 9 meses.

Tabla 9: Resultados de eficacia para MMY1001 (MonumenTAL-1) en pacientes que reciben TALVEY 0,8 mg/kg quincenalmente (cada 2 semanas)

	0,8 mg/kg quincenalmente (cada 2 semanas) ^a (N=145)
Tasa de respuesta global (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7%)
(IC del 95%)	(63,7; 78,9)
Respuesta completa estricta (sCR)	29,7%
Respuesta completa (CR)	9,0%
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	22,1%
Respuesta parcial (PR)	11,0%
Duración de la respuesta (DOR)	
Número de respondedores	104
Mediana de DOR (IC del 95%) (meses)	NE (13; NE)
Tiempo hasta la primera respuesta	
Número de respondedores	104
Mediana (rango) (meses)	1,3 (0,2; 9,2)
Tasa de negatividad de la MRD ^a	
Tasa de negatividad de la MRD en todos los pacientes tratados, n (%)	43 (29,7%)
(IC del 95%)	(22,4; 37,8)
Tasa de negatividad de MRD ^b en pacientes que logran CR o sCR	
Número de pacientes con CR o mejor	N=56
Tasa de negatividad de MRD, n (%)	24 (42,9%)
(IC del 95%)	(29,7; 56,8)

IC=intervalo de confianza; MRD=enfermedad residual mínima; NE=no estimable

^a La tasa de negatividad de MRD se define como la proporción de participantes que lograron un estado negativo de MRD (en 10^{-5}) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la enfermedad progresiva (PD) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

^b Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la MRD (umbral de prueba de 10^{-5}) dentro de los 3 meses posteriores de alcanzar CR/sCR hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

Los resultados de ORR fueron consistentes en los subgrupos preespecificados, incluida la cantidad de líneas de terapia anteriores, la refractariedad a la terapia anterior y el riesgo citogenético al inicio del estudio.

Inmunogenicidad

En MonumenTAL-1, 328 pacientes tratados con monoterapia de talquetamab subcutáneo a 0,4 mg/kg una vez a la semana o 0,8 mg/kg quincenalmente (cada dos semanas), con o sin terapia previa de redirección de células T, fueron evaluados en cuanto a anticuerpos a talquetamab. Después del tratamiento con 0,4 mg/kg una vez a la semana o 0,8 mg/kg (cada dos semanas), 106 de 328 pacientes (32,3%) desarrollaron anticuerpos contra talquetamab.

El número limitado de sujetos positivos para anticuerpos anti talquetamab (ADA) y la falta de información sobre los ADA neutralizantes impiden sacar una conclusión definitiva sobre el efecto de los ADA neutralizantes en los parámetros clínicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

Propiedades farmacocinéticasDosis semanal de 0,4 mg/kg

Talquetamab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis después de la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,005 a 0,8 mg/kg semanales (0,0125 a 2 veces la dosis semanal recomendada de 0,4 mg/kg). La relación de acumulación media entre la 1ª y la 7ª dosis semanal de talquetamab 0,4 mg/kg fue 3,9 y 4,5 veces mayor para la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{tau} , respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de talquetamab después de la 1ª y 7ª dosis semanales recomendadas de 0,4 mg/kg se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos de talquetamab después de la primera y séptima dosis semanales recomendadas (0,4 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en MonumenTAL-1

Parámetros farmacocinéticos	Primera dosis de 0,4 mg/kg	Séptima dosis de 0,4 mg/kg
$T_{\text{máx}}$ (días)	2,93 (0,98 - 7,75) (n=21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n=13)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	1568 ± 1185 (n=21)	3799 ± 2411 (n=13)
C_{valle} (ng/ml)	178 ± 124 (n=19)	2548 ± 1308 (n=13)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	178101 ± 130802 (n=17)	607297 ± 371399 (n=10)

$T_{\text{máx}}$ = Tiempo para alcanzar la $C_{\text{máx}}$; $C_{\text{máx}}$ = Concentración sérica máxima observada de talquetamab; C_{valle} = Concentración sérica observada de talquetamab antes de la siguiente dosis; AUC_{tau} = Área bajo la curva de concentración-tiempo durante el intervalo de dosificación semanal. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto para $T_{\text{máx}}$ que se presenta como mediana (mínima, máxima).

Dosis quincenal de 0,8 mg/kg

Talquetamab exhibió una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis después de la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,8 mg/kg a 1,2 mg/kg quincenalmente (1,0 a 1,5 veces la dosis quincenal recomendada de 0,8 mg/kg). La relación de acumulación media entre la 1ª y la 5ª dosis quincenal de talquetamab 0,8 mg/kg fue 2,3 y 2,2 veces mayor para la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{tau} , respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos de talquetamab después de la 1ª y 5ª dosis quincenal recomendada de 0,8 mg/kg se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos de talquetamab después de la primera y quinta dosis quincenal recomendada (0,8 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en MonumenTAL-1

Parámetros farmacocinéticos	Primera dosis de 0,8 mg/kg	Quinta dosis de 0,8 mg/kg
$T_{\text{máx}}$ (días)	2,83 (1,68 - 13,98) (n=33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n=19)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	2507 ± 1568 (n=33)	4161 ± 2021 (n=19)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	597 ± 437 (n=32)	1831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng·h/ml)	675764 ± 399680 (n=28)	1021059 ± 383417 (n=17)

$T_{\text{máx}}$ = Tiempo para alcanzar la $C_{\text{máx}}$; $C_{\text{máx}}$ = Concentración sérica máxima observada de talquetamab; C_{valle} = Concentración sérica observada de talquetamab antes de la siguiente dosis; AUC_{tau} = Área bajo la curva de concentración-tiempo durante el intervalo de dosificación Q2W. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto para $T_{\text{máx}}$ que se presenta como mediana (mínima, máxima).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

Absorción

Según el modelo farmacocinético poblacional, el valor típico de la biodisponibilidad de talquetamab fue del 62% cuando se administró por vía subcutánea en relación con la dosis intravenosa.

Con un régimen de dosis semanal de 0,4 mg/kg, la mediana (rango) $T_{\text{máx}}$ de talquetamab después de la 1ª y 7ª dosis de tratamiento fue de 3 (1 a 8) días y 2 (1 a 6) días, respectivamente.

Con un régimen de posología quincenal (cada 2 semanas) de 0,8 mg/kg, la mediana (rango) $T_{\text{máx}}$ de talquetamab después de la 1ra y 5ta dosis de tratamiento fue de 3 (2 a 14) días y 3 (1 a 8) días, respectivamente.

Distribución

Según el modelo farmacocinético poblacional, el valor típico del volumen de distribución fue de 4,3 l (22% CV [coeficiente de variación]) para el compartimento central y de 5,8 l (83% CV) para el compartimento periférico.

Eliminación

Talquetamab exhibió una depuración tanto lineal independiente del tiempo como dependiente del tiempo. Según el modelo farmacocinético poblacional y los parámetros post hoc de los participantes que recibieron dosis subcutáneas (N=392), la depuración total mediana es de 1,64 l/día en el tratamiento inicial y de 0,80 l/día en el estado estacionario. La depuración dependiente del tiempo representó el 48,8% del total de la depuración total en el tratamiento inicial y luego disminuyó exponencialmente a <5% alrededor de la semana 16. El perfil de concentración-tiempo en la semana 16 alcanzaría el 90% de la concentración en estado estacionario para los regímenes de 0,4 mg/kg semanales y 0,8 mg/kg quincenales. La mediana de la vida media de la fase terminal fue de 7,56 días en el tratamiento inicial y de 12,2 días en el estado estacionario.

Poblaciones especiales

El análisis farmacocinético incluye 86% de raza blanca (n=424), 9% de raza negra (n=43), 2,2% de raza asiática (n=11) y 2,8% Otros (n=14). Con base en el análisis de PK poblacional, la raza u origen étnico, el sexo y el peso corporal (rango: 40 a 143 kg) no tuvieron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de talquetamab.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de TALVEY en pacientes pediátricos de 17 años de edad y menores.

Población de edad avanzada

Los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la edad (33 a 86 años) no influyeron en la farmacocinética de talquetamab. Solo datos limitados estaban disponibles para pacientes ≥ 85 años de edad (Ver tabla 12).

Tabla 12: Proporción de individuos de edad avanzada en los estudios farmacocinéticos (PK) de talquetamab

	Edad 65-74 (Número de sujetos de edad avanzada / número total)	Edad 75-84 (Número de sujetos de edad avanzada/ número total)	Edad 85+ (Número de sujetos de edad avanzada/ número total)
Estudios PK	181/492	73/492	1/492

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL***Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales de talquetamab en pacientes con insuficiencia renal.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq$ tasa de filtración glomerular absoluta (GFR) $<90 \text{ ml/min}$) o moderada ($30 \text{ ml/min} \leq$ GFR absoluto $<60 \text{ ml/min}$) no influyó significativamente en la farmacocinética de talquetamab. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de talquetamab en pacientes con insuficiencia hepática. Usando la clasificación NCI, los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (ULN) y cualquier aspartato aminotransferasa (AST), o bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN) no influyeron significativamente en la farmacocinética de talquetamab. Hay datos (n=2) disponibles en participantes con insuficiencia hepática moderada, mientras que no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Una molécula herramienta fue bien tolerada en los estudios de toxicidad general en monos *cynomolgus*, pero los resultados de estos estudios realizados con monos sanos normales pueden tener una traducibilidad limitada a los pacientes con mieloma múltiple.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se realizaron estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de talquetamab.

Toxicología reproductiva y fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de talquetamab en la reproducción y el desarrollo fetal. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de talquetamab sobre la fertilidad.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2°C y 8°C . No congelar. No agitar. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

TALVEY se presenta en envases conteniendo X frasco ampolla.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Los frascos ampolla de 3 mg/1.5 ml y 40 mg/1 ml de TALVEY se suministran como solución inyectable lista para usar que no necesita dilución antes de la administración.

Los frascos ampolla de TALVEY de diferentes concentraciones no deben combinarse para alcanzar la dosis de tratamiento.

Utilizar la técnica aséptica para preparar y administrar TALVEY.

Preparación de TALVEY

- Consultar las siguientes tablas de referencia para la preparación de TALVEY

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL

- Utilizar la Tabla 13 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de frascos ampolla necesarios en función del peso corporal real del paciente para la dosis de 0,01 mg/kg utilizando el frasco ampolla de 3 mg/1,5 ml de TALVEY

Tabla 13: Dosis de 0,01 mg/kg: Volúmenes de inyección utilizando el frasco ampolla de 3 mg/1,5 ml de TALVEY

	Peso corporal (kg)	Dosis total ^a (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de frascos ampolla (1 frasco ampolla=1,5 ml)
Dosis de 0,01 mg/kg	35 a 39	0,38	0,19	1
	40 a 45	0,42	0,21	1
	46 a 55	0,5	0,25	1
	56 a 65	0,6	0,3	1
	66 a 75	0,7	0,35	1
	76 a 85	0,8	0,4	1
	86 a 95	0,9	0,45	1
	96 a 105	1,0	0,5	1
	106 a 115	1,1	0,55	1
	116 a 125	1,2	0,6	1
	126 a 135	1,3	0,65	1
	136 a 145	1,4	0,7	1
	146 a 155	1,5	0,75	1
	156 a 160	1,6	0,8	1

^a La dosis total (mg) se calcula en base al volumen de inyección (ml) redondeado

- Utilizar la Tabla 14 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de frascos ampolla necesarios en función del peso corporal real del paciente para la dosis de 0,06 mg/kg utilizando el frasco ampolla de 3 mg/1,5 ml de TALVEY

Tabla 14: Dosis de 0,06 mg/kg: Volúmenes de inyección utilizando el frasco ampolla de 3 mg/1,5 ml de TALVEY

	Peso corporal (kg)	Dosis total ^a (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de frascos ampolla (1 frasco ampolla = 1,5 ml)
Dosis de 0,06 mg/kg	35 a 39	2,2	1,1	1
	40 a 45	2,6	1,3	1
	46 a 55	3	1,5	1
	56 a 65	3,6	1,8	2
	66 a 75	4,2	2,1	2
	76 a 85	4,8	2,4	2
	86 a 95	5,4	2,7	2
	96 a 105	6	3	2
	106 a 115	6,6	3,3	3
	116 a 125	7,2	3,6	3
	126 a 135	7,8	3,9	3
	136 a 145	8,4	4,2	3
	146 a 155	9	4,5	3
	156 a 160	9,6	4,8	4

^a La dosis total (mg) se calcula en base al volumen de inyección (ml) redondeado

- Utilizar la Tabla 15 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de frascos ampolla necesarios en función del peso corporal real del paciente para la dosis de 0,4 mg/kg utilizando el frasco ampolla de 40 mg/1 ml de TALVEY

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

Tabla 15: Dosis de 0,4 mg/kg: Volúmenes de inyección utilizando el frasco ampolla de 40 mg/1 ml de TALVEY

Dosis de 0,4 mg/kg	Peso corporal (kg)	Dosis total ^a (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de frascos ampolla (1 frasco ampolla = 1,0 ml)
	35 a 39	14,8	0,37	1
	40 a 45	16	0,4	1
	46 a 55	20	0,5	1
	56 a 65	24	0,6	1
	66 a 75	28	0,7	1
	76 a 85	32	0,8	1
	86 a 95	36	0,9	1
	96 a 105	40	1	1
	106 a 115	44	1,1	2
	116 a 125	48	1,2	2
	126 a 135	52	1,3	2
	136 a 145	56	1,4	2
	146 a 155	60	1,5	2
	156 a 160	64	1,6	2

^a La dosis total (mg) se calcula en base al volumen de inyección (ml) redondeado

- Utilizar la Tabla 16 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de frascos ampolla necesarios en función del peso corporal real del paciente para la dosis de 0,8 mg/kg utilizando el frasco ampolla de 40 mg/1 ml de TALVEY

Tabla 16: Dosis de 0,8 mg/kg: Volúmenes de inyección utilizando el frasco ampolla de 40 mg/1 ml de TALVEY

Dosis de 0,8 mg/kg	Peso corporal (kg)	Dosis total ^a (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de frascos ampolla (1 frasco ampolla = 1,0 ml)
	35 a 39	29,6	0,74	1
	40 a 45	34	0,85	1
	46 a 55	40	1	1
	56 a 65	48	1,2	2
	66 a 75	56	1,4	2
	76 a 85	64	1,6	2
	86 a 95	72	1,8	2
	96 a 105	80	2	2
	106 a 115	88	2,2	3
	116 a 125	96	2,4	3
	126 a 135	104	2,6	3
	136 a 145	112	2,8	3
	146 a 155	120	3	3
	156 a 160	128	3,2	4

^a La dosis total (mg) se calcula en base al volumen de inyección (ml) redondeado

- Verificar que la solución inyectable de TALVEY sea de incolora a amarillo claro. No usar si la solución está decolorada, turbia o si hay partículas extrañas presentes.
- Retirar el frasco ampolla de TALVEY de la concentración adecuada del almacenamiento refrigerado (2 °C a 8 °C) y equilibre a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante al menos 15 minutos. No calentar el frasco ampolla de TALVEY de otra forma.
- Una vez equilibrado, agitar suavemente el frasco ampolla durante aproximadamente 10 segundos para mezclar. No agitar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALVEY SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL**

- Extraer el volumen de inyección requerido de TALVEY del frasco ampolla o frascos ampolla en una jeringa del tamaño adecuado utilizando una aguja de transferencia.
- Cada volumen de inyección no debe superar los 2,0 ml. Dividir las dosis que requieren más de 2,0 ml por igual en múltiples jeringas.
- TALVEY es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringa de polipropileno o policarbonato.
- Reemplazar la aguja de transferencia con una aguja para inyección del tamaño adecuado.
- Si la jeringa preparada es almacenada en la heladera, permitir que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.
- **Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionamiento primario por: Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, **North Carolina**, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario por: AndersonBrecon Incorporated, 4545 Assembly Drive, Rockford, **Illinois**, Estados Unidos; y/o Janssen Pharmaceutica NV, Rue du Bois de la Hutte 7, La Louvière, Bélgica.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A.

Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes, Santiago, Chile.

Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2300, Quilicura, Santiago, Chile.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile

Venta bajo receta simple


Reg. I.S.P. N°:

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

www.janssen.com

janssen 

~~Fecha de última revisión: Basado en EMA agosto, 2023.~~