

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TALVEY 2 mg/ml solución inyectable

TALVEY 40 mg/ml solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TALVEY 2 mg/ml solución inyectable

Un vial de 1,5 ml contiene 3 mg de talquetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml solución inyectable

Un vial de 1 ml contiene 40 mg de talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab es un anticuerpo biespecífico humanizado de inmunoglobulina g4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) dirigido contra el receptor acoplado a proteínas G de la familia C, grupo 5 y miembro D (GPRC5D) y los receptores del grupo de diferenciación 3 (CD3), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es de incolora a amarillo claro, con un pH de 5,2 y una osmolaridad de 287-290 mOsm/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

### 4.2 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 sanitario 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, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés).

#### Posología

Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de cada dosis de TALVEY durante la fase de escalada de dosis (ver a continuación).

TALVEY se debe administrar por vía subcutánea en una pauta posológica semanal o quincenal (cada 2 semanas) como se indica en la Tabla 1. Los pacientes que reciben talquetamab de acuerdo con la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg de peso corporal y han alcanzado una respuesta clínica adecuada que se confirma en al menos dos evaluaciones consecutivas de la enfermedad pueden ser considerados para cambiar a la dosificación de 0,8 mg/kg de peso corporal cada dos semanas.

**Tabla 1: Dosis de TALVEY recomendada**

<b>Pauta posológica</b>	<b>Fase</b>	<b>Día</b>	<b>Dosis de TALVEY<sup>a</sup></b>
<b>Pauta posológica semanal</b>	Fase de escalada de dosis	Día 1	0,01 mg/kg
		Día 3 <sup>b</sup>	0,06 mg/kg
		Día 5 <sup>b</sup>	0,4 mg/kg
	Fase de tratamiento	En lo sucesivo, una vez a la semana <sup>c</sup>	
<b>Pauta posológica quincenal (cada 2 semanas)</b>	Fase de escalada de dosis	Día 1	0,01 mg/kg
		Día 3 <sup>b</sup>	0,06 mg/kg
		Día 5 <sup>b</sup>	0,4 mg/kg
		Día 7 <sup>b</sup>	0,8 mg/kg
	Fase de tratamiento	En lo sucesivo, una vez cada dos semanas <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> La dosis se basa en el peso corporal actual y se debe administrar por vía subcutánea.

<sup>b</sup> La dosis se puede administrar entre 2 y 4 días después de la dosis anterior y se puede administrar hasta 7 días después de la dosis anterior para permitir la resolución de las reacciones adversas.

<sup>c</sup> 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 indicará a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro sanitario y que serán supervisados durante las 48 horas siguientes a la administración de todas las dosis dentro de la fase de escalada de dosis de TALVEY para detectar signos y síntomas de SLC y de ICANS (ver sección 4.4).

#### *Duración del tratamiento*

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

#### Medicamentos previos al tratamiento

Los siguientes medicamentos previos al tratamiento se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de TALVEY durante la fase de escalada de dosis para reducir el riesgo de SLC (ver sección 4.4).

- 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 1 000 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)

Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de las dosis posteriores a los pacientes que repitan dosis dentro de la fase de escalada de dosis de TALVEY debido a retrasos en la administración (ver Tabla 2) o a los pacientes que hayan experimentado SLC (ver Tabla 3).

#### *Prevención de la infección*

Antes de iniciar el tratamiento con TALVEY, se debe considerar la posibilidad de realizar profilaxis para la prevención de infecciones conforme a las guías locales del centro.

#### Retrasos en la administración

En caso de retraso en la administración de una dosis de TALVEY, se debe reiniciar el tratamiento según las recomendaciones de la Tabla 2 y reanudar la pauta posológica semanal o quincenal como corresponda (ver Posología más arriba). Los medicamentos previos al tratamiento se deben

administrar antes de reiniciar la administración de TALVEY y los pacientes se deben monitorizar en consecuencia.

**Tabla 2: Recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TALVEY después de un retraso en la administración**

Pauta posológica	Última dosis administrada	Tiempo transcurrido desde la última dosis administrada	Recomendación para TALVEY*
<b>Pauta posológica semanal</b>	0,01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	Entre 8 y 28 días	Repetir con 0,06 mg/kg
		Más de 28 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	Entre 8 y 35 días	Repetir con 0,4 mg/kg
		Entre 36 y 56 días	Reiniciar con 0,06 mg/kg
Más de 56 días		Reiniciar con 0,01 mg/kg	
<b>Pauta posológica quincenal (cada 2 semanas)</b>	0,01 mg/kg	Más de 7 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	Entre 8 y 28 días	Repetir con 0,06 mg/kg
		Más de 28 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	Entre 8 y 35 días	Repetir con 0,4 mg/kg
		Entre 36 y 56 días	Reiniciar con 0,06 mg/kg
		Más de 56 días	Reiniciar con 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	Entre 14 y 35 días	Repetir con 0,8 mg/kg
		Entre 36 y 56 días	Reiniciar con 0,4 mg/kg
Más de 56 días		Reiniciar con 0,01 mg/kg	

\* Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de reiniciar el tratamiento con TALVEY. Después de reiniciar la administración de TALVEY, reanudar la dosis semanal o quincenal (cada 2 semanas) como proceda (ver sección 4.2).

#### Modificaciones de las dosis en caso de reacciones adversas

Puede que sea necesario retrasar la dosis para manejar las toxicidades relacionadas con TALVEY (ver sección 4.4). Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TALVEY después de un retraso en la administración.

Consulte en las Tablas 3 y 4 las medidas recomendadas para el manejo del SLC y del ICANS. Consulte en la Tabla 6 las modificaciones de las dosis recomendadas para otras reacciones adversas.

#### *Síndrome de liberación de citocinas (SLC)*

El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico (ver sección 4.4). Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha de la presencia de SLC, el tratamiento con TALVEY se debe suspender hasta que el SLC se resuelva y se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC, en el que pueden incluirse cuidados intensivos en caso de SLC grave o potencialmente mortal. Se deben considerar pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

**Tabla 3: Recomendaciones para el manejo del SLC**

Grado del SLC <sup>a</sup>	Acciones con TALVEY	Tocilizumab <sup>b</sup>	Corticosteroides <sup>c</sup>
<b>Grado 1</b>  Temperatura $\geq 38$ °C <sup>d</sup>	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del SLC.  Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY.	Se puede considerar.	No aplicable

<p><b>Grado 2</b></p> <p>Temperatura <math>\geq 38</math> °C<sup>d</sup> con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o</li> <li>Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo<sup>e</sup> o soplado</li> </ul>	<p>Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del SLC.</p> <p>Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY.</p> <p>Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab<sup>e</sup> por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.</p>	<p>Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.</p>
<p><b>Grado 3</b></p> <p>Temperatura <math>\geq 38</math> °C<sup>d</sup> con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o</li> <li>Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo<sup>e</sup>, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi</li> </ul>	<p><u>Duración &lt; 48 horas</u></p> <p>Según grado 2.</p> <p><u>Recurrente o duración <math>\geq 48</math> horas</u></p> <p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.</p>	<p>Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas).</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.</p>
<p><b>Grado 4</b></p> <p>Temperatura <math>\geq 38</math> °C<sup>d</sup> con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluida vasopresina), o</li> <li>Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)</li> </ul>	<p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.</p>	<p>Según lo indicado anteriormente, o administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico.</p> <p>Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos<sup>e</sup>.</p>

- <sup>a</sup> Basado en la clasificación de la ASTCT para el SLC (Lee et al 2019).
- <sup>b</sup> Consulte la ficha técnica de tocilizumab para mayor información.
- <sup>c</sup> Trate el SLC que no responde al tratamiento conforme a las guías locales.
- <sup>d</sup> Atribuido al SLC. Puede que la fiebre no siempre esté presente de forma concomitante con la hipotensión o la hipoxia dado que ésta puede estar enmascarada por intervenciones tales como los antipiréticos o la terapia anticitocina (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).
- <sup>e</sup> La cánula nasal de bajo flujo es  $\leq 6$  l/min y la cánula nasal de alto flujo es  $> 6$  l/min.

### Toxicidad neurológica, incluido ICANS

Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluido ICANS, se debe suspender la administración de TALVEY y se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. Se debe proporcionar tratamiento de soporte, en el que pueden incluirse cuidados intensivos en caso de ICANS grave o potencialmente mortal (ver sección 4.4). Las recomendaciones para el manejo del ICANS se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del ICANS**

Grado del ICANS <sup>a, b</sup>	SLC concomitante	SLC no concomitante
<b>Grado 1</b>  Puntuación ICE <sup>c</sup> 7-9  o nivel de consciencia disminuido <sup>d</sup> : despierta espontáneamente.	Manejo del SLC según la Tabla 3.  Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del ICANS.  Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
<b>Grado 2</b>  Puntuación ICE <sup>c</sup> 3-6  o nivel de consciencia disminuido <sup>d</sup> : despierta al sonido de la voz.	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del SLC.  Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona <sup>e</sup> por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona <sup>e</sup> por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del ICANS.  Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.  Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.	
<b>Grado 3</b>  Puntuación ICE <sup>c</sup> 0-2 (Si la puntuación ICE es 0 pero el paciente está despierto (por ejemplo, despierto con afasia global) y puede realizar la evaluación)	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del SLC.  Administrar 10 mg de dexametasona <sup>e</sup> por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona <sup>e</sup> por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.

<p>o nivel de consciencia disminuido<sup>d</sup>: despierta solo al estímulo táctil,</p> <p>o convulsiones<sup>d</sup>, sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o</li> <li>• episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención,</li> </ul> <p>o elevación de la presión intracraneal: edema focal/local en la neuroimagen<sup>d</sup>.</p>	<p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.</p> <p><u>Primera aparición:</u> Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del ICANS.</p> <p>Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.</p> <p><u>Recurrente:</u> Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.</p>	
<p><b>Grado 4</b></p> <p>Puntuación ICE<sup>c</sup> 0 (El paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE)</p> <p>o nivel de consciencia disminuido<sup>d</sup> sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o</li> <li>• estupor o coma,</li> </ul> <p>o convulsiones<sup>d</sup>, sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• convulsión prolongada potencialmente mortal (&gt; 5 minutos), o</li> <li>• convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno entremedias al valor inicial,</li> </ul> <p>o manifestaciones motoras<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia,</li> </ul> <p>o elevación de la presión intracraneal/edema cerebral<sup>d</sup> con signos/síntomas tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edema cerebral difuso en la neuroimagen, o</li> <li>• postura de descerebración o decorticación, o</li> <li>• parálisis del nervio craneal VI, o</li> <li>• papiledema, o</li> <li>• tríada de Cushing</li> </ul>	<p>Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del SLC.</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona<sup>e</sup> por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p> <p>O bien, considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 o más días.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona<sup>e</sup> por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p> <p>O bien, considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días; si el paciente mejora, manejar según lo indicado anteriormente.</p>
	<p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.</p> <p>En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución local a llevar a cabo.</p>	

- <sup>a</sup> El manejo viene determinado por el acontecimiento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.
- <sup>b</sup> Clasificación de la ASTCT 2019 para el ICANS.
- <sup>c</sup> Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la Encefalopatía Asociada a Células Inmunoefectoras (ICE), evaluar: **Orientación** (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Denominación** (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); **Seguimiento de órdenes** (por ejemplo, «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); **Escritura** (capacidad para redactar una oración normal = 1 punto); y **Atención** (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.
- <sup>d</sup> No atribuible a ninguna otra causa.
- <sup>e</sup> Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

**Tabla 5: Recomendaciones para el manejo de la toxicidad neurológica (excluyendo ICANS)**

Reacción adversa	Gravedad <sup>a</sup>	Medidas
Toxicidad neurológica <sup>a</sup> (excluyendo ICANS)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY hasta que los síntomas de toxicidad neurológica se resuelvan o estabilicen<sup>b</sup>.</li> </ul>
	Grado 2 Grado 3 (Primera aparición)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a Grado 1 o inferior<sup>b</sup>.</li> <li>Proporcionar tratamiento de soporte.</li> </ul>
	Grado 3 (Recurrente) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir permanentemente la administración de TALVEY.</li> <li>Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.</li> </ul>

<sup>a</sup> Basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI-CTCAE), versión 4.03.

<sup>b</sup> Véase la Tabla 2 para recomendaciones sobre la reanudación de TALVEY tras retrasos de dosis.

#### Otras reacciones adversas

Las modificaciones de las dosis recomendadas para otras reacciones adversas se indican en la Tabla 6.

**Tabla 6: Modificaciones de las dosis recomendadas para otras reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Infecciones graves (ver sección 4.4)	Todos los grados	<ul style="list-style-type: none"> <li>No administrar el esquema de escalado de dosis de TALVEY en pacientes con una infección activa.</li> <li>Suspender la administración de TALVEY en la fase de escalada de dosis hasta que se resuelva la infección.</li> </ul>
	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY durante la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a grado 2 o inferior.</li> </ul>
Citopenias (ver sección 4.4)	Cifra absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de <math>0,5 \times 10^9/l</math> o superior.</li> </ul>
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de <math>1,0 \times 10^9/l</math> o superior y la fiebre se haya resuelto.</li> </ul>
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY hasta que el valor de hemoglobina sea de 8 g/dl o superior.</li> </ul>
	Cifra de plaquetas inferior a $25\ 000/\mu l$  Cifra de plaquetas entre $25\ 000/\mu l$ y $50\ 000/\mu l$ con hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de TALVEY hasta que la cifra de plaquetas sea de <math>25\ 000/\mu l</math> o superior y no haya evidencia de hemorragia.</li> </ul>

Toxicidad oral, incluida pérdida de peso (ver sección 4.4)	Toxicidad que no responde al tratamiento de soporte	Suspender la administración de TALVEY hasta que se estabilice o mejore, y considerar la reanudación con un esquema modificado como se indica a continuación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la dosis actual es de 0,4 mg/kg semanales, cambiar a 0,4 mg/kg cada dos semanas.</li> <li>• Si la dosis actual es de 0,8 mg/kg cada dos semanas, cambiar a 0,8 mg/kg cada cuatro semanas.</li> </ul>
Reacciones cutáneas, incluidos los trastornos de las uñas (ver sección 4.4)	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de TALVEY hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o a los valores iniciales.</li> </ul>
Otras reacciones adversas no hematológicas <sup>a</sup> (ver sección 4.8)	Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de TALVEY hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o a los valores iniciales.</li> </ul>

<sup>a</sup> Basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI-CTCAE), versión 4.03.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No hay uso relevante de TALVEY en la población pediátrica para el tratamiento del mieloma múltiple.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

Se recomienda no ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Se recomienda no ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave o son escasos.

### Forma de administración

TALVEY es solo para uso subcutáneo.

El volumen requerido de TALVEY debe inyectarse en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, TALVEY se puede inyectar en el tejido subcutáneo en otros sitios (por ejemplo, en el muslo). Si se requieren varias inyecciones, los sitios de inyección de TALVEY deben estar separados por lo menos 2 cm.

TALVEY no se debe inyectar en tatuajes o cicatrices ni en zonas en las que la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o no intacta.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

##### Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Los pacientes que reciben TALVEY pueden experimentar SLC, incluyendo reacciones potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, pirexia, hipotensión, escalofríos, hipoxia, cefalea, taquicardia y transaminasas elevadas. Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria agudo, toxicidad neurológica, fallo renal y/o hepático y coagulación intravascular diseminada (CID).

El tratamiento con TALVEY se debe iniciar con una fase de escalada de dosis y los medicamentos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos, y antipiréticos) se deben administrar antes de cada dosis de TALVEY durante dicha fase para reducir el riesgo de SLC. Los pacientes deben ser monitorizados tras la administración en consecuencia. A los pacientes que experimenten SLC después de su dosis anterior, se les debe administrar medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY (ver sección 4.2).

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes que experimentaron SLC de grado 3 o superior con cualquier tratamiento previo de redireccionamiento de linfocitos T. No puede excluirse que un SLC grave anterior con tratamiento de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) u otros activadores de linfocitos T pueda afectar a la seguridad de TALVEY. Los beneficios potenciales del tratamiento deben sopesarse cuidadosamente frente al riesgo de episodios neurológicos y debe extremarse la precaución al administrar TALVEY a estos pacientes.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de aparición de SLC. Ante el primer signo de SLC, los pacientes deben ser inmediatamente evaluados por si necesitaran hospitalización. Se debe establecer tratamiento de soporte, tocilizumab y/o corticosteroides, en función de la gravedad. El uso de factores de crecimiento mieloide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), se debe evitar en presencia de SLC. El tratamiento con TALVEY se debe suspender hasta que el SLC se resuelva (ver sección 4.2).

##### Toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

Tras el tratamiento con TALVEY se han producido toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales, incluyendo ICANS (ver sección 4.8).

Tras el tratamiento con TALVEY se han producido casos de ICANS, incluidas reacciones mortales. La aparición de ICANS se puede producir a la vez que el SLC, después de su resolución o en ausencia de SLC. Los signos y síntomas clínicos del ICANS pueden incluir, entre otros, estado confusional, nivel de consciencia disminuido, desorientación, somnolencia, letargo y bradifrenia.

Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de toxicidades neurológicas y deben recibir tratamiento inmediatamente. Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad neurológica, ICANS incluido. Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, los pacientes deben ser evaluados de inmediato y proporcionarse tratamiento de soporte en función de su gravedad. A los pacientes con ICANS de grado 2 o superior se les debe indicar que permanezcan cerca de un centro sanitario y se deben monitorizar durante 48 horas para detectar signos y síntomas después de la siguiente dosis de TALVEY.

En el caso del ICANS y de otras toxicidades neurológicas, se debe suspender o interrumpir la administración de TALVEY en función de la gravedad y se deben seguir las recomendaciones de tratamiento de la Tabla 4 (ver sección 4.2).

No existen datos sobre el uso de talquetamab en pacientes con afectación del SNC por mieloma u otras patologías del SNC clínicamente relevantes como consecuencia de su exclusión del estudio debido al posible riesgo de ICANS.

Debido a la posibilidad de ICANS, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas durante la fase de escalada de dosis y durante las 48 horas después de completar dicha fase, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos, hasta que los síntomas remitan (ver sección 4.7).

#### *Manejo de las toxicidades neurológicas*

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. El tratamiento con TALVEY se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 4). Se deben administrar cuidados intensivos y tratamiento de soporte en caso de toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales.

#### Toxicidad oral

Las toxicidades orales, incluyendo disgeusia, boca seca, disfagia y estomatitis, se producen muy frecuentemente tras el tratamiento con TALVEY (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de toxicidad oral. Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad oral y proporcionar tratamiento de soporte. El tratamiento de soporte puede incluir agentes estimulantes de la saliva, enjuagues bucales con corticosteroides o la consulta con un nutricionista. Se debe suspender la administración de TALVEY o se debe considerar una administración menos frecuente (ver sección 4.2).

Con el tiempo, puede producirse una pérdida de peso notable (ver sección 4.8). Durante el tratamiento se debe controlar regularmente la evolución del peso. Toda pérdida de peso clínicamente significativa se debe evaluar con más detenimiento. Se debe suspender la administración de TALVEY o se debe considerar una administración menos frecuente (ver sección 4.2).

#### Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con TALVEY (ver sección 4.8). Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TALVEY y deben recibir el tratamiento adecuado. Los antibióticos profilácticos se deben administrar conforme a las guías locales. TALVEY no se debe administrar a pacientes con infección grave activa. El tratamiento con TALVEY se debe interrumpir como se indica (ver sección 4.2). Debe indicarse a los pacientes que acudan al médico si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección.

#### Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con TALVEY (ver sección 4.8). Es necesario monitorizar los niveles de inmunoglobulina durante el tratamiento con TALVEY. Se administró tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa o subcutánea para tratar a los pacientes con hipogammaglobulinemia. Los pacientes deben recibir tratamiento de acuerdo con las guías locales del centro, incluyendo las precauciones contra infecciones, la profilaxis antibiótica o antiviral, y la administración de terapia de reemplazo de inmunoglobulinas.

## Citopenias

En pacientes tratados con TALVEY se ha observado neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia derivadas del tratamiento. La mayoría de las citopenias se produjeron durante las primeras 8 a 10 semanas. Se debe monitorizar el hemograma completo al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se debe proporcionar tratamiento de soporte conforme a las guías locales del centro.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitorizados para detectar signos de infección. El tratamiento con TALVEY se debe suspender si está justificado (ver sección 4.2).

## Reacciones cutáneas

TALVEY puede provocar reacciones cutáneas, como erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa y trastorno de las uñas (ver sección 4.8). Se deben monitorizar las reacciones cutáneas, incluida la progresión de la erupción, para intervenir a tiempo y tratarlas con corticosteroides. En caso de erupciones de grado 3 o superior, o de empeoramiento de las erupciones de grado 1 o 2, también se deben administrar corticosteroides orales. En caso de reacciones cutáneas no eruptivas se puede considerar la modificación de la dosis (ver Tabla 6).

En caso de reacciones cutáneas y trastornos de las uñas, se debe suspender la administración de TALVEY en función de la gravedad y se deben seguir las guías locales (ver sección 4.2).

## Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas se puede ver reducida debido al tratamiento con TALVEY. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante o después del tratamiento con TALVEY. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con 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 imprevista durante el embarazo, ver la sección 4.6.

## Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Debe comprobarse el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con TALVEY. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de TALVEY (ver sección 4.6).

## Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Talquetamab provoca la liberación de citocinas (ver sección 5.1) que podría suprimir la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP), lo que puede dar lugar a un aumento de la exposición de los sustratos del CYP. Se espera que el mayor riesgo de interacción farmacológica se produzca a partir del inicio de la fase de escalada de dosis de talquetamab y hasta 9 días después de la administración de la primera dosis de tratamiento y durante y después del SLC (ver sección 4.4). Se debe monitorizar la toxicidad o las concentraciones de medicamentos que son sustratos del CYP (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) en caso de que cambios mínimos en la concentración puedan dar lugar a reacciones adversas graves. La dosis de medicamentos sustratos del CYP concomitantes (por ejemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) se debe ajustar según sea necesario.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con TALVEY se debe verificar el estado de las mujeres en edad fértil.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la administración de la última dosis de TALVEY.

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de TALVEY en mujeres embarazadas ni datos de estudios realizados en animales para evaluar el riesgo de TALVEY en el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la placenta después del primer trimestre de embarazo. Por lo tanto, talquetamab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de TALVEY sobre el feto en desarrollo se desconocen. No se recomienda utilizar TALVEY en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Si se toma TALVEY durante el embarazo, es previsible una respuesta inmunitaria reducida a las vacunas en los recién nacidos. En consecuencia, las vacunaciones de recién nacidos con vacunas elaboradas con organismos vivos, como la vacuna de BCG, deben posponerse hasta las 4 semanas.

### Lactancia

Se desconoce si talquetamab se excreta en la leche materna. Debido a que el potencial de reacciones adversas graves de TALVEY se desconoce en los lactantes, las pacientes no deben dar el pecho durante el tratamiento con TALVEY ni durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis.

### Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de talquetamab sobre la fertilidad. No se han evaluado los efectos de talquetamab sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de TALVEY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes tratados con TALVEY corren el riesgo de sufrir una disminución en el nivel de consciencia (ver sección 4.4). Debe advertirse a los pacientes que eviten conducir o utilizar máquinas durante la fase de escalada de dosis y durante las 48 horas siguientes tras completar dicha fase (ver sección 4.2), así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos, hasta que los síntomas remitan.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron SLC (77 %), disgeusia (72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), dolor musculoesquelético (48 %), anemia (47 %), trastorno de la piel (43 %), fatiga (43 %), pérdida de peso (40 %), erupción (39 %), boca seca (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 %), apetito disminuido (22 %) y cefalea (20 %).

Las reacciones adversas graves notificadas en los pacientes incluyeron SLC (13 %), pirexia (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), COVID-19 (3,2 %), infección bacteriana (2,4 %), neumonía (2,4 %), infección vírica (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 pérdida de peso (0,9 %).

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de TALVEY se evaluó en 339 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, incluidos los pacientes tratados con TALVEY con la pauta posológica recomendada con o sin tratamiento previo redireccionador de linfocitos T en el estudio MonumenTAL-1. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,4 (rango: 0,0 a 32,9) meses.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con TALVEY. Los datos de seguridad de TALVEY también se evaluaron en la población de todos los tratados (N=501) sin que se identificaran reacciones adversas adicionales.

A continuación, se citan las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección bacteriana*	Muy frecuente	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Infección por hongos*	Muy frecuente	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19*#	Muy frecuente	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuente	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis*#	Frecuente	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Neumonía*	Frecuente	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Infección vírica*	Frecuente	23 (7 %)	6 (1,8 %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia*	Muy frecuente	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemia*	Muy frecuente	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocitopenia	Muy frecuente	101 (30 %)	71 (21 %)
Linfopenia	Muy frecuente	91 (27 %)	83 (25 %)
Leucopenia	Muy frecuente	62 (18 %)	38 (11 %)
Hemorragia <sup>1</sup>	Frecuente	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Neutropenia febril	Frecuente	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuente	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hipogammaglobulinemia <sup>2</sup>	Muy frecuente	227 (67 %)	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Apetito disminuido	Muy frecuente	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hipopotasemia	Muy frecuente	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hipofosfatemia*	Muy frecuente	49 (15 %)	21 (6 %)
Hipomagnesemia	Muy frecuente	35 (11 %)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras*	Muy frecuente	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopatía <sup>3</sup>	Muy frecuente	36 (11 %)	0
Cefalea*	Muy frecuente	69 (20 %)	2 (0,6 %)

Disfunción motora <sup>4</sup>	Muy frecuente	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Mareo*	Muy frecuente	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Neuropatía sensitiva <sup>5</sup>	Muy frecuente	34 (10 %)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos*	Muy frecuente	78 (23 %)	0
Disnea <sup>6#</sup>	Muy frecuente	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Dolor oral*	Muy frecuente	42 (12 %)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Disgeusia <sup>7</sup>	Muy frecuente	245 (72 %)	0
Boca seca <sup>‡</sup>	Muy frecuente	122 (36 %)	0
Disfagia	Muy frecuente	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diarrea	Muy frecuente	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Estomatitis <sup>8</sup>	Muy frecuente	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Náuseas	Muy frecuente	64 (19 %)	0
Estreñimiento	Muy frecuente	61 (18 %)	0
Dolor abdominal*	Muy frecuente	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Vómitos	Muy frecuente	34 (10 %)	2 (0,6 %)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción*	Muy frecuente	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Trastorno de la piel*	Muy frecuente	145 (43 %)	0
Xerosis <sup>9</sup>	Muy frecuente	109 (32 %)	0
Prurito	Muy frecuente	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Trastorno de las uñas*	Muy frecuente	191 (56 %)	0
Alopecia	Frecuente	30 (9 %)	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor musculoesquelético*	Muy frecuente	164 (48 %)	12 (3,5 %)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga*	Muy frecuente	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Peso disminuido	Muy frecuente	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Pirexia*	Muy frecuente	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Dolor*	Muy frecuente	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Edema <sup>10</sup>	Muy frecuente	59 (17 %)	0
Reacción en la zona de inyección <sup>11</sup>	Muy frecuente	45 (13 %)	0
Escalofríos	Muy frecuente	39 (12 %)	1 (0,3 %)
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Fibrinógeno disminuido	Muy frecuente	52 (15 %)	12 (3,5 %)
TTPa prolongado	Muy frecuente	49 (15 %)	0
Elevación de las transaminasas <sup>12</sup>	Muy frecuente	48 (14 %)	12 (3,5 %)
INR elevada	Muy frecuente	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Elevación de la gamma-glutamil transferasa	Muy frecuente	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Las reacciones adversas se codifican utilizando la versión 24.0 de MedDRA.

‡ Según los CTCAE v4.03, el grado máximo de toxicidad para disgeusia es 2 y el grado máximo de toxicidad para boca seca es 3.

\* Término genérico

# Incluye desenlaces mortales

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

<sup>2</sup> Hipogammaglobulinemia incluye: hipogammaglobulinemia y/o pacientes con niveles analíticos de IgG inferiores a 500 mg/dl después del tratamiento con talquetamab.

<sup>3</sup> Encefalopatía incluye: agitación, amnesia, afasia, bradifrenia, estado confusional, delirio, desorientación, encefalopatía, alucinación, letargo, deterioro de la memoria, inquietud, trastorno del sueño y somnolencia.

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

<sup>5</sup> Neuropatía sensitiva incluye: disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, neuropatía sensitiva periférica, ciática y neuritis vestibular.

<sup>6</sup> Disnea incluye: insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria y taquipnea.

<sup>7</sup> Disgeusia incluye: ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto.

<sup>8</sup> Estomatitis incluye: queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, molestia oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, estomatitis, lengua hinchada, molestia en la lengua, eritema de la lengua, edema de la lengua y ulceración de la lengua.

<sup>9</sup> Xerosis incluye: ojo seco, piel seca y xerosis.

<sup>10</sup> Edema incluye: retención de líquidos, hinchazón gingival, hipervolemia, hinchazón articular, hinchazón de labio, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periférica e hinchazón.

- 
- <sup>11</sup> Reacción en la zona de inyección incluye: molestia en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, placa en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección y reacción en la zona de inyección.
- <sup>12</sup> Elevación de las transaminasas incluye: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa y elevación de las transaminasas.

## Descripción de determinadas reacciones adversas

### *Síndrome de liberación de citocinas*

En MonumenTAL-1 (N = 339), el SLC se produjo en el 77 % de los pacientes. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en el 1,5 % de los pacientes. El treinta y uno por ciento (31 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de acontecimientos se produjeron durante la fase de escalada de dosis 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 una dosis quincenal [cada 2 semanas]; 33 %) o la dosis inicial de tratamiento (0,4 mg/kg [30 %] o 0,8 mg/kg [12 %]). En menos del 4 % de los pacientes los acontecimientos de SLC se produjeron a partir de la semana 5; todos los acontecimientos fueron de grado 1. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLC fue de 27 horas desde la última dosis, el 91 % de los acontecimientos se produjeron en las 48 horas siguientes a la última dosis y la mediana de la duración fue de 17 horas. Se utilizaron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar el SLC en el 39 %, el 5 % y el 3,5 % de los acontecimientos de SLC, respectivamente. Los signos y síntomas clínicos del SLC fueron, entre otros, pirexia (76 %), hipotensión (15 %), escalofríos (12 %), hipoxia (7 %), cefalea (4,7 %), taquicardia (5 %) y elevación de las transaminasas (aspartato aminotransferasa [1,5 %] y alanina aminotransferasa [0,9 %]).

### *Toxicidades neurológicas*

En MonumenTAL-1 (N = 339), se notificaron acontecimientos de toxicidad neurológica en el 29 % de los pacientes tratados con TALVEY. Los acontecimientos de toxicidad neurológica fueron de grado 1 (17 %), de grado 2 (11 %), de grado 3 (2,3 %) o de grado 4 (0,3 %). El acontecimiento de toxicidad neurológica notificado con mayor frecuencia fue la cefalea (9 %).

Los ICANS solo se registraron para la fase 2 de MonumenTAL-1. De los 265 pacientes de la fase 2, el ICANS se produjo en el 9,8 % (n = 26) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 y 4 en el 2,3 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del ICANS notificadas fueron estado confusional (3,8 %), desorientación (1,9 %), somnolencia (1,9 %) y nivel de consciencia disminuido (1,9 %). El sesenta y ocho por ciento (68 %) se produjeron de forma concomitante con el SLC (durante el acontecimiento o dentro de los 7 días posteriores a su resolución). El tres por ciento (3 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de ICANS. Además, en MonumenTAL-1 se notificó un acontecimiento de ICANS mortal. La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS durante la fase de escalada de dosis después de la dosis de 0,01 mg/kg, la dosis de 0,06 mg/kg o la dosis inicial de tratamiento (0,4 mg/kg y 0,8 mg/kg) (3 % cada una). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del ICANS fue de 28 horas desde la última dosis, el 68 % de los acontecimientos se produjeron en las 48 horas siguientes a la última dosis, el 32 % de los acontecimientos se produjeron después de 48 horas, y la mediana de la duración del ICANS fue de 9 horas.

### *Toxicidad oral*

En MonumenTAL-1 (N = 339), el 78 % de los pacientes experimentaron acontecimientos de grado 1 o 2, y los de grado 3 se dieron en el 2 % de los pacientes. Se notificaron acontecimientos de toxicidad oral como disgeusia, sequedad de boca, disfagia y estomatitis.

### *Infecciones graves*

En MonumenTAL-1 (N = 339), se produjeron infecciones de grado 3 o 4 en el 19 % de los pacientes; se produjeron infecciones mortales en el 1,5 % de los pacientes: neumonía por COVID-19, sepsis por hongos, infección y shock séptico. La infección de grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia ( $\geq 2$  %) fue la neumonía. Se observó neutropenia febril en el 1 % de los pacientes y el 1,2 % experimentó neutropenia febril grave. Ver la sección 4.4 para obtener orientación sobre la supervisión y el manejo.

### *Hipogammaglobulinemia*

Se han notificado valores de IgG posteriores al inicio inferiores a 500 mg/dl congruentes con hipogammaglobulinemia en el 64 % de los pacientes tratados con talquetamab con la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg, en el 66 % de los pacientes con la pauta posológica quincenal de 0,8 mg/kg y en el 71 % de los pacientes con tratamiento previo redireccionador de linfocitos T (ver sección 4.4).

### *Reacciones cutáneas*

En MonumenTAL-1 (N = 339), la mayoría de los casos de erupción fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en el 3,5 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la erupción desde la primera dosis del tratamiento fue de 22 días. La mayoría de las toxicidades cutáneas no eruptivas fueron de grado 1 o 2, con prurito de grado 3 en el 0,3 % de los pacientes. Los trastornos de las uñas se produjeron en el 56 % de los pacientes y fueron de grado 1 o 2. Ver la sección 4.4 para obtener orientación sobre el manejo.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas y signos

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

### Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de efectos adversos e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

### Mecanismo de acción

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

Talquetamab promueve una mayor citotoxicidad mediada por los linfocitos T mediante el reclutamiento de linfocitos T que expresan CD3 a células que expresan GPRC5D. Esto produce la activación de los linfocitos T e induce la posterior lisis de las células que expresan GPRC5D mediada por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos. Basándose en la expresión de GPRC5D en las células plasmáticas con una expresión de mínima a nula detectada en los linfocitos B y en los precursores de los linfocitos B, talquetamab se dirige específicamente a las células del mieloma múltiple.

## Efectos farmacodinámicos

Durante el primer mes de tratamiento con talquetamab, se observó la activación y redistribución de los linfocitos T y la inducción de las citocinas séricas.

## Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de TALVEY en monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en un ensayo de un solo grupo, abierto y multicéntrico (MonumenTAL-1). El estudio incluía a pacientes que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Se excluyeron del estudio los pacientes que habían recibido tratamiento redireccionador de linfocitos T en los últimos 3 meses, que habían experimentado SLC previo de grado 3 o superior relacionado con cualquier tratamiento redireccionador de linfocitos T, que habían recibido un trasplante alogénico de células madre en los últimos 6 meses, trasplante autólogo de células madre en un plazo de 3 meses, que habían sufrido un ictus o convulsiones en los últimos 6 meses, afectación del SNC o signos clínicos de afectación meníngea del mieloma múltiple, o leucemia de células plasmáticas, síndrome de POEMS, amiloidosis primaria de cadenas ligeras y antecedentes activos o documentados de enfermedad autoinmune, a excepción del vitíligo, dermatitis atópica infantil resuelta y enfermedad de Grave previa que era eutiroides según los síntomas clínicos y las pruebas analíticas.

Los pacientes recibieron TALVEY 0,4 mg/kg por vía subcutánea semanalmente, tras dos dosis de escalada (0,01 y 0,06 mg/kg) en la primera semana de tratamiento, o TALVEY 0,8 mg/kg por vía subcutánea quincenalmente (cada 2 semanas), tras tres dosis de escalada (0,01, 0,06 y 0,3 mg/kg), hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron hospitalizados para su monitorización durante al menos 48 horas después de cada administración de dosis de la fase de escalada de dosis de TALVEY.

De los 143 pacientes tratados con TALVEY 0,4 mg/kg semanales que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad era de 67 (rango: 46 a 86) años, el 55 % eran varones, el 90 % eran blancos y el 8 % negros o afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango: 2 a 13) tratamientos previos, y el 78 % de los pacientes habían recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El noventa y cuatro por ciento (94 %) de los pacientes fueron refractarios a su último tratamiento, y el 74 % refractarios a un inhibidor del proteasoma, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo anti-CD38. De los 132 pacientes de 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. El veintitrés por ciento (23 %) de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

De los 145 pacientes tratados con TALVEY 0,8 mg/kg quincenales (cada dos semanas) que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad era de 67 (rango: 38 a 84) años, el 57 % eran varones, el 86 % eran blancos y el 6 % negros o afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango: 2 a 17) tratamientos previos, y el 79 % de los pacientes habían recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El noventa y cuatro por ciento (94 %) de los pacientes fueron refractarios a su último tratamiento, y el 69 % refractarios a un inhibidor del proteasoma, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo anti-CD38. De los 128 pacientes de 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. El veintiséis por ciento (26 %) de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global, según lo determinado por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del IMWG. La mediana de seguimiento de los pacientes tratados con TALVEY 0,4 mg/kg semanales fue de 18,8 meses; se estima que el 51,5 % de pacientes que respondieron al tratamiento mantuvieron la respuesta durante al menos 9 meses.

**Tabla 8: Resultados de eficacia de MMY1001 (MonumenTAL-1) en pacientes tratados con TALVEY 0,4 mg/kg semanales**

	<b>0,4 mg/kg semanales<sup>a</sup> (N = 143)</b>
<b>Tasa de respuesta global (TRG = RCe+RC+MBRP+RP)</b>	106 (74,1 %)
IC del 95 % (%)	(66,1; 81,1)
Respuesta completa estricta (RCe)	23,8 %
Respuesta completa (RC)	9,8 %
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	25,9 %
Respuesta parcial (RP)	14,7 %
<b>Duración de la respuesta (DR)</b>	
Número de pacientes que responden al tratamiento	106
Mediana de DR (IC del 95 %) (meses)	9,5 (6,7; 13,3)
<b>Tiempo hasta la primera respuesta</b>	
Número de pacientes que responden al tratamiento	106
Mediana (rango) (meses)	1,2 (0,2; 10,9)
<b>Tasa de negatividad de la EMR<sup>a</sup></b>	
Tasa de negatividad de la EMR en todos los pacientes tratados, n (%)	44 (30,8 %)
IC del 95 % (%)	(23,3; 39,0)
Tasa de negatividad de la EMR <sup>b</sup> en pacientes que logran RC o RCe	
Número de pacientes con RC o mejor	N = 48
Tasa de negatividad de la EMR, n (%)	26 (54,2 %)
IC del 95 % (%)	(39,2; 68,6)

IC = intervalo de confianza; EMR = enfermedad mínima residual;

<sup>a</sup> La tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a 10<sup>-5</sup>) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la progresión de la enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

<sup>b</sup> Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10<sup>-5</sup>) en los 3 meses posteriores a la consecución de la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

La mediana de seguimiento de los pacientes tratados con TALVEY 0,8 mg/kg quincenales fue de 12,7 meses; se estima que el 76,3 % de pacientes que respondieron al tratamiento mantuvieron la respuesta durante al menos 9 meses.

**Tabla 9: Resultados de eficacia de MMY1001 (MonumenTAL-1) en pacientes tratados con TALVEY 0,8 mg/kg quincenales (cada 2 semanas)**

	<b>0,8 mg/kg quincenales (cada 2 semanas)<sup>a</sup> (N = 145)</b>
<b>Tasa de respuesta global (TRG = RCe+RC+MBRP+RP)</b>	104 (71,7 %)
IC del 95 % (%)	(63,7; 78,9)
Respuesta completa estricta (RCe)	29,7 %
Respuesta completa (RC)	9,0 %
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	22,1 %
Respuesta parcial (RP)	11,0 %
<b>Duración de la respuesta (DR)</b>	
Número de pacientes que responden al tratamiento	104
Mediana de DR (IC del 95 %) (meses)	NE (13,0, NE)
<b>Tiempo hasta la primera respuesta</b>	
Número de pacientes que responden al tratamiento	104
Mediana (rango) (meses)	1,3 (0,2; 9,2)
<b>Tasa de negatividad de la EMR<sup>a</sup></b>	
Tasa de negatividad de la EMR en todos los pacientes tratados, n (%)	43 (29,7 %)
IC del 95 % (%)	(22,4; 37,8)
Tasa de negatividad de la EMR <sup>b</sup> en pacientes que logran RC o RCe	
Número de pacientes con RC o mejor	N = 56
Tasa de negatividad de la EMR, n (%)	24 (42,9 %)
IC del 95 % (%)	(29,7; 56,8)

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

- <sup>a</sup> La tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a  $10^{-5}$ ) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la progresión de la enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma.
- <sup>b</sup> Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de  $10^{-5}$ ) en los 3 meses posteriores a la consecución de la RC/RcE hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

Los resultados de la TRG fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluido el número de líneas previas de tratamiento, la refractariedad al tratamiento previo y el riesgo citogenético al inicio del estudio.

### Inmunogenicidad

En el estudio MonumenTAL-1, se evaluó la presencia de anticuerpos frente a talquetamab en 328 pacientes tratados con monoterapia subcutánea con talquetamab a dosis de 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales (cada 2 semanas), con o sin tratamiento previo redireccionador de linfocitos T. Tras el tratamiento con 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales (cada 2 semanas), 106 de 328 pacientes (32,3 %) desarrollaron anticuerpos contra talquetamab. El número limitado de sujetos positivos para anticuerpos contra 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.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TALVEY en todos los grupos de la población pediátrica en tratamiento de mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Dosis semanal de 0,4 mg/kg

Talquetamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras 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 proporción de acumulación media entre la 1ª y la 7ª dosis semanal de talquetamab de 0,4 mg/kg fue de 3,9 y 4,5 veces para la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{tau}$ , respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos de talquetamab tras la 1ª y la 7ª dosis de mantenimiento semanal recomendada de 0,4 mg/kg se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos de talquetamab tras la primera y la séptima dosis de mantenimiento semanal recomendada (0,4 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en MonumenTAL-1**

Parámetros farmacocinéticos	1ª dosis de 0,4 mg/kg	7ª dosis de 0,4 mg/kg
$T_{m\acute{a}x}$ (días)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1 568 ± 1 185 (n = 21)	3 799 ± 2 411 (n = 13)
$C_{valle}$ (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2 548 ± 1 308 (n = 13)

AUC <sub>tau</sub> (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)
------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

T<sub>máx</sub> = Tiempo necesario para alcanzar la C<sub>máx</sub>; C<sub>máx</sub> = Concentración sérica máxima observada de talquetamab; C<sub>valle</sub> = Concentración sérica observada de talquetamab antes de la siguiente dosis; AUC<sub>tau</sub> = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante el intervalo de administración semanal. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto para la T<sub>máx</sub> que se presenta como mediana (mínimo-máximo).

### Dosis quincenal de 0,8 mg/kg

Talquetamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,8 a 1,2 mg/kg quincenales (1,0 a 1,5 veces la dosis quincenal recomendada de 0,8 mg/kg). La proporción de acumulación media entre la 1ª y la 5ª dosis quincenal de talquetamab de 0,8 mg/kg fue de 2,3 y 2,2 veces para la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>tau</sub>, respectivamente.

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

**Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos de talquetamab tras la primera y la quinta dosis de mantenimiento quincenal (cada 2 semanas) recomendada (0,8 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en MonumentAL-1**

Parámetros farmacocinéticos	1ª dosis de 0,8 mg/kg	5ª dosis de 0,8 mg/kg
T <sub>máx</sub> (días)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C <sub>valle</sub> (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T<sub>máx</sub> = Tiempo necesario para alcanzar la C<sub>máx</sub>; C<sub>máx</sub> = Concentración sérica máxima observada de talquetamab; C<sub>valle</sub> = Concentración sérica observada de talquetamab antes de la siguiente dosis; AUC<sub>tau</sub> = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante el intervalo de administración de cada dos semanas (C2S). Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto para la T<sub>máx</sub> que se presenta como mediana (mínimo-máximo).

### Absorción

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

Con una pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg, la mediana (rango) del T<sub>máx</sub> de talquetamab tras la 1ª y la 7ª dosis de tratamiento fue de 3 (1 a 8) días y 2 (1 a 6) días, respectivamente.

Con una pauta posológica quincenal (cada 2 semanas) de 0,8 mg/kg, la mediana (rango) del T<sub>máx</sub> de talquetamab tras la 1ª y la 5ª 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 (CV [coeficiente de variación] del 22 %) para el compartimento central, y de 5,8 l (CV del 83 %) para el compartimento periférico.

### Eliminación

Talquetamab mostró un aclaramiento independiente y dependiente del tiempo lineal. Según el modelo farmacocinético poblacional y los parámetros post hoc de los participantes que recibieron dosis s.c. (N = 392), la mediana del aclaramiento total es de 1,64 l/día en el tratamiento inicial y de 0,80 l/día en el estado de equilibrio. El aclaramiento dependiente del tiempo representó el 48,8 % del aclaramiento total en el tratamiento inicial y luego disminuyó exponencialmente hasta < 5 % en torno a la

semana 16. El perfil de concentración-tiempo en la semana 16 alcanzaría el 90 % de la concentración en estado de equilibrio tanto para la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg como la quincenal de 0,8 mg/kg. La mediana de la semivida en fase terminal fue de 7,56 días en el tratamiento inicial y de 12,2 días en estado de equilibrio.

### Poblaciones especiales

El análisis farmacocinético incluye un 86 % de participantes de raza blanca (n = 424), un 9 % de raza negra (n = 43), un 2,2 % de raza asiática (n = 11) y un 2,8 % de otras razas (n = 14). Según el análisis farmacocinético poblacional, la raza o etnia, el sexo y el peso corporal (rango: 40 a 143 kg) no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de talquetamab.

#### *Población pediátrica*

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

#### *Personas de edad avanzada*

Los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la edad (33 a 86 años de edad) no influyó en la farmacocinética de talquetamab. Solo se disponía de datos limitados de pacientes de  $\geq 85$  años (ver Tabla 12).

**Tabla 12: Proporción de pacientes de edad avanzada en los estudios farmacocinéticos (FC) de talquetamab**

	<b>Edad 65-74 (Número de personas mayores/número total)</b>	<b>Edad 75-84 (Número de personas mayores/número total)</b>	<b>Edad +85 (Número de personas mayores/número total)</b>
Estudios de FC	181/492	73/492	1/492

#### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales de talquetamab en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia renal leve ( $60 \text{ ml/min} \leq$  tasa de filtración glomerular estimada (TFG)  $< 90 \text{ ml/min}$ ) o moderada ( $30 \text{ ml/min} \leq$  TFG absoluta  $< 60 \text{ ml/min}$ ) no influyeron significativamente en la farmacocinética de talquetamab. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal grave.

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales de talquetamab en pacientes con insuficiencia hepática. Utilizando la clasificación del NCI, los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $> 1$  a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] o bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST  $>$  LSN) no influyó de forma significativa en la farmacocinética de talquetamab. Se dispone de datos limitados (n = 2) de participantes con insuficiencia hepática moderada mientras que no se dispone de datos en participantes con insuficiencia hepática grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Una molécula herramienta fue bien tolerada en estudios de toxicidad general en monos cynomolgus, pero los resultados de estos estudios realizados con monos sanos son poco extrapolables a pacientes con mieloma múltiple.

## Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de talquetemab.

## 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 en la fertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sal disódica dihidratada EDTA (E385)  
Ácido acético glacial (E260)  
Polisorbato 20 (E432)  
Acetato de sodio trihidrato (E262)  
Sacarosa (E473)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial sin abrir

2 años

#### Jeringa preparada

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso hasta 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, seguida de hasta 24 horas a una temperatura de 15 °C a 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al 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. Desechar si se conserva más de 24 horas refrigerado o más de 24 horas a temperatura ambiente.

La jeringa preparada debe guardarse protegida de la luz.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### TALVEY 2 mg/ml solución inyectable

Solución inyectable de 1,5 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con tapón elastomérico y precinto de aluminio con tapón desprendible color verde claro que contiene 3 mg de talquetamab.

Envase de 1 vial.

### TALVEY 40 mg/ml solución inyectable

Solución inyectable de 1 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con tapón elastomérico y precinto de aluminio con tapón desprendible color violeta que contiene 40 mg de talquetamab.

Envase de 1 vial.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de TALVEY se suministran como solución inyectable lista para usar que no necesita dilución antes de ser administrada.

No se deben combinar viales de TALVEY de diferentes concentraciones para obtener la dosis de tratamiento.

Para preparar y administrar TALVEY se debe utilizar una técnica aséptica.

### Preparación de TALVEY

- Consulte las siguientes tablas de referencia para la preparación de TALVEY.
  - Utilice la Tabla 13 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de 0,01 mg/kg utilizando el vial de TALVEY 2 mg/ml.

**Tabla 13: Dosis de 0,01 mg/kg: volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 2 mg/ml**

	<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis total<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Volumen de inyección (ml)</b>	<b>Número de viales (1 vial = 1,5 ml)</b>
<b>Dosis de 0,01 mg/kg</b>	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	

<sup>a</sup> La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeado (ml)

- Utilice la Tabla 14 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de 0,06 mg/kg utilizando el vial de TALVEY 2 mg/ml.

**Tabla 14: Dosis de 0,06 mg/kg: volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 2 mg/ml**

<b>Dosis de 0,06 mg/kg</b>	<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis total<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Volumen de inyección (ml)</b>	<b>Número de viales (1 vial = 1,5 ml)</b>
	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	

<sup>a</sup> La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeado (ml)

- Utilice la Tabla 15 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de 0,4 mg/kg utilizando el vial de TALVEY 40 mg/ml.

**Tabla 15: Dosis de 0,4 mg/kg: volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 40 mg/ml**

<b>Dosis de 0,4 mg/kg</b>	<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis total<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Volumen de inyección (ml)</b>	<b>Número de viales (1 vial = 1,0 ml)</b>
	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	

<sup>a</sup> La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeado (ml)

- Utilice la Tabla 16 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de 0,8 mg/kg utilizando el vial de TALVEY 40 mg/ml.

**Tabla 16: Dosis de 0,8 mg/kg: volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 40 mg/ml**

<b>Dosis de 0,8 mg/kg</b>	<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dosis total<sup>a</sup> (mg)</b>	<b>Volumen de inyección (ml)</b>	<b>Número de viales (1 vial = 1,0 ml)</b>
	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	

<sup>a</sup> La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeado (ml)

- Compruebe que la solución inyectable de TALVEY sea de incolora a amarillo claro. No la utilice si la solución está descolorida, turbia, o si hay partículas extrañas.
- Saque el vial de TALVEY de la concentración correspondiente del almacenamiento refrigerado (2 °C a 8 °C) y equilibrelo a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante al menos 15 minutos. No caliente el vial de TALVEY de ninguna otra forma.
- Una vez equilibrado, mueva suavemente el vial durante aproximadamente 10 segundos para mezclarlo. No agitar.
- Extraiga el volumen de inyección requerido de TALVEY del (de los) vial(es) en una jeringa de tamaño adecuado usando una aguja de transferencia.
  - Cada volumen de inyección no debe superar los 2,0 ml. Divida las dosis que requieran más de 2,0 ml de forma equitativa en varias jeringas.
- TALVEY es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringas de polipropileno o policarbonato.
- Sustituya la aguja de transferencia por otra de tamaño adecuado para la inyección.
- Si la jeringa preparada se guarda en la nevera, permita que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21/Agosto/2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

06/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>