

TALVEY[®]
(talquetamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

2 mg/mL

40 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Talvey®

talquetamabe

solução injetável

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 2 mg/mL de talquetamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 1,5 mL.

Solução injetável de 40 mg/mL de talquetamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 1,0 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 1,5 mL contém 3 mg de talquetamabe (2 mg/mL).

Cada frasco-ampola de 1,0 mL contém 40 mg de talquetamabe (40 mg/mL).

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **Talvey®** é indicado para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença na última terapia.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da monoterapia de **Talvey**[®] foi avaliada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário em um estudo de Fase I/II, de braço único, aberto e multicêntrico, MMY1001 (MonumenTAL-1). O estudo incluiu pacientes que haviam recebido pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma (IP), um agente imunomodulador (IMiD) e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O estudo incluiu pacientes que receberam terapia anterior com redirecionamento de células T (N = 51). O estudo excluiu pacientes que passaram por terapia de redirecionamento de células T nos últimos 3 meses, Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) de Grau 3 ou superior relacionada a qualquer terapia de redirecionamento de células T prévia, transplante alogênico de células-tronco nos últimos 6 meses, acidente vascular cerebral ou convulsão nos últimos 6 meses, envolvimento do SNC ou sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo, leucemia de células plasmáticas, histórico ativo ou documentado de doença auto-imune, com exceção de vitiligo, dermatite atópica infantil resolvida, síndrome POEMS, amiloidose primária de cadeia leve e doença de Grave prévia, que atualmente é eutireoidiana com base em sintomas clínicos e exames laboratoriais.

Os pacientes receberam duas doses para escalonamento iniciais de 0,01 e 0,06 mg/kg na primeira semana de terapia, administradas por via subcutânea, seguidas pela dose de tratamento de 0,4 mg/kg de **Talvey**[®], administrada por via subcutânea uma vez por semana; ou receberam três doses para escalonamento iniciais de 0,01, 0,06 e 0,3 mg/kg, administradas por via subcutânea, seguidas pela dose de tratamento de 0,8 mg/kg de **Talvey**[®], administrada por via subcutânea a cada duas semanas, até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os pacientes foram hospitalizados para monitoramento por, pelo menos, 48 horas após a administração de cada dose do cronograma de administração de doses para escalonamento de **Talvey**[®].

A análise de eficácia incluiu 143 pacientes tratados com **Talvey**[®] 0,4 mg/kg uma vez por semana, que não foram expostos ao tratamento com redirecionamento de células T anteriormente. A idade mediana foi 67 (intervalo: 46 - 86) anos, 55% eram do sexo masculino, 90% eram brancos e 8% eram negros. O Sistema Internacional de Estadiamento (R-ISS) de entrada no estudo foi de 20,3% no Estágio I, 69,6% no Estágio II e 10,1% no Estágio III. O tempo mediano, desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até a inclusão, foi de 6,69 (intervalo de 1,4; 20,8) anos. A mediana de terapias anteriores foi 5 (intervalo: 2 - 13). Setenta e oito por cento (78%) dos pacientes receberam transplante autólogo de células-tronco anteriormente. Noventa e quatro por cento (94%) dos pacientes foram refratários a seu último tratamento e 74% foram refratários a três classes terapêuticas (refratários a um IP, um IMiD e um anticorpo monoclonal anti-CD38). Os dados citogenéticos basais estavam disponíveis para 132 pacientes, sendo que a citogenética de alto risco (presença de t(4:14), t(14:16) e/ou del(17p)) estava presente em 31% desses pacientes.

A análise de eficácia incluiu 145 pacientes tratados com **Talvey**[®] 0,8 mg/kg a cada duas semanas, que não foram expostos ao tratamento de redirecionamento de células T anteriormente. A mediana de idade foi 67 (intervalo: 38 - 84) anos, 57% eram do sexo masculino, 86% eram brancos e 6% eram negros. O Sistema Internacional de Estadiamento (R-ISS) de entrada no estudo foi de 23,9% no Estágio I, 62,3% no Estágio II e 13,8% no Estágio III. O tempo médio, desde o diagnóstico inicial de mieloma múltiplo até a inclusão, foi de 6,38 (intervalo de 0,8; 25,4) anos. A mediana de terapias anteriores foi 5 (intervalo: 2 - 17). Setenta e nove por cento (79%) dos pacientes receberam

transplante autólogo de células-tronco anteriormente. Noventa e quatro por cento dos pacientes foram refratários ao último tratamento e 69% foram refratários a três classes terapêuticas (refratários a um IP, um IMiD e um anticorpo monoclonal anti-CD38). Os dados citogenéticos basais estavam disponíveis para 128 pacientes, sendo que a citogenética de alto risco (presença de t(4:14), t(14:16) e/ou del(17p)) estava presente em 29% desses pacientes. Vinte e seis por cento (26%) dos pacientes possuíam plasmocitoma extramedular.

Os resultados de eficácia foram fundamentados na taxa de resposta global, avaliados Comitê de Revisão Independente (IRC), usando os critérios do International Myeloma Working Group [Grupo de Trabalho Internacional em Mieloma (IMWG por suas siglas em inglês)] de 2016 (veja a Tabela 1 e a Tabela 2).

Tabela 1: Resultados de Eficácia para MMY1001 (MonumentAL-1) em pacientes que receberam Talvey® 0,4 mg/kg uma vez por semana

	0,4 mg/kg uma vez por semana (N = 143)
Taxa de resposta global (TRG = RCr + RC + RPMB + RP)	106 (74,1%)
IC de 95% (%)	(66,1; 81,1)
Resposta completa rigorosa (RCr)	34 (24%)
Resposta completa (RC)	14 (10%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	37 (26%)
Resposta parcial (RP)	21 (15%)
Duração da Resposta (DOR)	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	106
DOR Mediana (IC de 95%) (meses)	9,5 (6,7; 13,3)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	67% (57,2 ; 75,3)
Pacientes com DOR ≥ 12 meses	44% (33,8 ; 52,8)
Tempo até a Primeira Resposta	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	106
Mediana (intervalo) (meses)	1,2 (0,2; 10,9)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (meses)	
Mediana (IC de 95%)	7,5 (5,7; 9,4)
Taxa de SLP em 6 meses % (IC de 95%)	57,9 (49,2; 65,6)
Taxa de SLP em 9 meses % (IC de 95%)	43,8 (35,3; 51,9)

Sobrevida Global (SG) (meses)	
Mediana (IC de 95%)	NE (25,6; NE)
Taxa de SG em 6 meses % (IC de 95%)	88,5 (81,9; 92,8)
Taxa de SG em 9 meses % (IC de 95%)	81,0 (73,4; 86,7)
Taxa de Doença Residual Mínima (DRM) negativa¹	
Taxa de DRM negativa em todos os pacientes tratados, n (%)	44 (30,8%)
IC de 95% (%)	(23,3; 39,0)
Taxa de DRM negativa em pacientes que obtiveram RC ou RCr ²	
Número de participantes com RC ou melhor	N = 48
Taxa de DRM negativa, n (%)	26 (54,2%)
IC de 95% (%)	(39,2; 68,6)

IC = intervalo de confiança; DRM = doença mínima residual; NE = não estimado

Duração mediana do acompanhamento = 18,9 meses.

¹ Taxa de DRM negativa é definida como a proporção de participantes da pesquisa que obtiveram *status* negativo de DRM (de 10⁻⁵) em qualquer momento após a dose inicial e antes da progressão da doença (PD) ou do tratamento subsequente.

² São consideradas somente as avaliações de DRM (limiar do exame de 10⁻⁵) dentro de 3 meses da obtenção de RC/RCr até a ocorrência de óbito/progressão/terapia subsequente (exclusivo).

Tabela 2: Resultados de Eficácia para MMY1001 (MonumenTAL-1) em pacientes que receberam Talvey® 0,8 mg/kg a cada duas semanas

	0,8 mg/kg a cada 2 semanas (N = 145)
Taxa de resposta global (TRG = RCr + RC + RPMB + RP) n	104 (71,7%)
IC de 95% (%)	(63,7; 78,9)
Resposta completa rigorosa (RCr)	43 (30%)
Resposta completa (RC)	13 (9%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	32 (22%)
Resposta parcial (RP)	16 (11%)
Duração da Resposta (DOR)	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	104
DOR Mediana (IC de 95%) (meses)	NE (13,0; NE)
Participantes com DOR ≥ 6 meses	82%
Participantes com DOR ≥ 9 meses	76%
Tempo até a Primeira Resposta	
Número de pacientes que responderam ao tratamento	104
Mediana (intervalo) (meses)	1,3 (0,2; 9,2)

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)	
Mediana (IC de 95%) (meses)	14,2 (9,6; NE)
Taxa de SLP de 6 meses % (IC de 95%)	63,5 (54,9; 70,9)
Taxa de SLP de 9 meses % (IC de 95%)	58,9 (50,2; 66,6)
Sobrevida global (SG)	
Mediana (IC de 95%) (meses)	NE (20,1; NE)
Taxa de SG de 6 meses % (IC de 95%)	85,2 (78,2; 90,1)
Taxa de SG de 9 meses % (IC de 95%)	83,0 (75,8; 88,3)
Taxa de Doença Residual Mínima (DRM) negativa¹	
Taxa de DRM negativa em todos os pacientes tratados, n (%)	43 (29,7%)
IC de 95% (%)	(22,4; 37,8)
Taxa de DRM ² negativa em pacientes que obtiveram RC ou RCr, n (%)	
Número de participantes com RC ou melhor	N = 56
Taxa de DRM negativa, n (%)	24 (42,9%)
IC de 95% (%)	(29,7; 56,8)

IC = intervalo de confiança; DRM = doença mínima residual; NE = não estimável

Duração mediana do acompanhamento = 12,9 meses.

¹ Taxa de DRM negativa é definida como a proporção de participantes que obtiveram *status* negativo para DRM (de 10⁻⁵) em qualquer momento após a dose inicial e antes da ocorrência de progressão de doença (PD) ou do tratamento subsequente.

² São consideradas somente as avaliações de DRM (limiar de exame de 10⁻⁵) dentro de 3 meses da obtenção de CR/CRr até a ocorrência de óbito/progressão/terapia subsequente (exclusivo).

Os resultados de taxa de resposta global (TRG) foram consistentes entre os subgrupos preespecificados, incluindo o número de linhas de terapia anteriores, refratariedade ao tratamento anterior e risco citogenético na avaliação basal. Aproximadamente na semana 29, 54 pacientes do grupo de 0,4 mg/kg uma vez por semana e 60 pacientes do grupo de 0,8 mg/kg a cada duas semanas preencheram o QLQ-C30 da EORTC (Questionário de Qualidade de Vida Central de 30 itens da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer]). Os pacientes relataram uma melhora significativa em relação ao estado de saúde global basal, aumento do funcionamento físico e capacidade de desempenhar papéis e atividades sociais, diminuição da fadiga e redução significativa da dor com **Talvey**[®] 0,4 mg/kg uma vez por semana. Com **Talvey**[®] 0,8 mg/kg a cada duas semanas, os pacientes relataram melhorias no estado de saúde global, funcionamento físico, fadiga e dor e habilidade preservada para desempenhar papéis e atividades sociais.

O estudo MonumenTAL-1 também incluiu 51 pacientes expostos anteriormente a terapia de redirecionamento de células T e que receberam ao menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Os pacientes receberam duas doses para escalonamento

iniciais de 0,01 e 0,06 mg/kg de **Talvey**[®] na primeira semana de terapia, administradas por via subcutânea, seguidas pela dose de tratamento de 0,4 mg/kg de **Talvey**[®], administrada por via subcutânea uma vez por semana ou receberam três doses para escalonamento iniciais de 0,01, 0,06 e 0,3 mg/kg de **Talvey**[®], administradas por via subcutânea, seguidas pela dose de tratamento de 0,8 mg/kg de **Talvey**[®], administrada por via subcutânea a cada duas semanas, até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi de 61 (intervalo: 38 - 78) anos, 61% eram do sexo masculino, 92% eram brancos e 6% eram negros. A mediana de terapias anteriores foi 6 (intervalo: 3 - 15). Setenta e cinco por cento (75%) dos pacientes com tratamento de redirecionamento células T foram tratado com células CAR-T, e 31% foram tratados com anticorpo biespecífico. A mediana de duração de acompanhamento foi de 15,3 meses, e a taxa de resposta global foi de 65%, de acordo com a avaliação de IRC.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O talquetamabe é um anticorpo biespecífico de imunoglobulina G4 humanizada, prolina, alanina, alanina (IgG4 PAA) que se direciona ao receptor CD3, expresso na superfície de células T, e ao receptor GPRC5D, expresso em células de mieloma múltiplo, produzido pelo cultivo de células recombinantes de ovário de hamster chinês, seguido de isolamento, purificação cromatográfica e formulação.

O talquetamabe promove aumento da citotoxicidade mediada por células T através do recrutamento de células T que expressam CD3 para células que expressam GPRC5D. Isso resulta na ativação de células T e induz a lise subsequente de células que expressam GPRC5D mediada pela perforina secretada e várias granzimas armazenadas nas vesículas secretoras das células T citotóxicas. Com base na expressão de GPRC5D em células plasmáticas com expressão mínima ou nenhuma detectada em células B e precursores de células B, o talquetamabe tem como alvo particularmente células de mieloma múltiplo.

Efeitos farmacodinâmicos

Dentro do primeiro mês de tratamento com talquetamabe, foram observadas ativação e redistribuição das células T e indução de citocinas séricas.

As concentrações séricas de citocinas (IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) e IL-2R foram medidas antes e após a administração de cada dose para escalonamento, as três primeiras doses de tratamento a 0,4 mg/kg uma vez por semana, e as duas primeiras doses de tratamento a 0,8 mg/kg a cada duas semanas. Concentrações aumentadas de IL-6, IL-10 e IL-2R foram observadas durante esse período.

Exposições mais elevadas ao talquetamabe (isto é, AUC e C_{max}) estão associadas a uma maior incidência de algumas reações adversas (incluindo toxicidade oral, toxicidade das unhas e reações cutâneas). As relações exposição-resposta para a eficácia e o curso temporal da resposta farmacodinâmica do talquetamabe não foram totalmente caracterizadas.

Imunogenicidade

Os pacientes tratados com talquetamabe em monoterapia 0,4 mg/kg (uma vez por semana) ou 0,8 mg/kg (a cada duas semanas) por via subcutânea (N = 260) no estudo MonumenTAL-1 foram avaliados quanto a anticorpos anti-talquetamabe. Após o tratamento, 64 dos 260 participantes da pesquisa (24,6%) desenvolveram anticorpos anti-talquetamabe. Nenhum destes participantes desenvolveu anticorpos neutralizantes para talquetamabe. Não houve efeito clinicamente significativo identificado de anticorpos anti-talquetamabe nas análises de farmacocinética, eficácia ou segurança (por exemplo, SLC, reação relacionada à administração sistêmica e reação no local da injeção).

Propriedades Farmacocinéticas

0,4 mg/kg uma vez por semana

O talquetamabe exibiu uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose após administração subcutânea ao longo de uma faixa de dose de 0,005 mg/kg a 0,8 mg/kg uma vez por semana (0,0125 a 2 vezes a dose recomendada de 0,4 mg/kg uma vez por semana). A taxa de acúmulo média entre a 1ª e a 7ª dose semanal de 0,4 mg/kg de talquetamabe foi de 3,9 e 4,5 vezes para $C_{máx}$ e AUC_{tau} , respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos de talquetamabe após a 1ª e a 7ª doses de tratamento recomendadas de 0,4 mg/kg uma vez por semana são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos de talquetamabe após a primeira e a sétima doses de tratamento recomendadas (0,4 mg/kg por semana) em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário [MonumenTAL-1]

Parâmetros Farmacocinéticos	1ª dose de tratamento de 0,4 mg/kg (uma vez por semana)	7ª dose de tratamento de 0,4 mg/kg (uma vez por semana)
$T_{máx}$ (dias)	2,93 (0,98 – 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 – 5,97) (n = 13)
$C_{máx}$ (ng/mL)	1568 ± 1185 (n = 21)	3799 ± 2411 (n = 13)
C_{trough} (ng/mL)	178 ± 124 (n = 19)	2548 ± 1308 (n = 13)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	178101 ± 130802 (n = 17)	607297 ± 371399 (n = 10)

$T_{m\acute{a}x}$ = tempo até alcançar a $C_{m\acute{a}x}$; $C_{m\acute{a}x}$ = concentração sérica máxima observada de talquetamabe; C_{trough} = concentração sérica observada de talquetamabe antes da próxima dose; AUC_{tau} = área sob a curva de concentração-tempo ao longo do intervalo de administração semanal. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão, exceto para $T_{m\acute{a}x}$, que é apresentado como mediana (mínimo, máximo).

0,8 mg/kg a cada 2 semanas

O talquetamabe exibiu uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose após administração subcutânea ao longo de uma faixa de dose de de 0,8 mg/kg a 1,2 mg/kg a cada duas semanas (1,0 a 1,5 vez a dose recomendada de 0,8 mg/kg a cada duas semanas). A taxa de acúmulo média entre a 1^a e a 5^a dose a cada duas semanas de 0,8 mg/kg de talquetamabe foi de 2,3 e 2,2 vezes para $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{tau} , respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos de talquetamabe após a 1^a e a 5^a doses de tratamento recomendadas de 0,8 mg/kg a cada duas semanas são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos de talquetamabe após a primeira e a quinta doses de tratamento recomendadas (0,8 mg/kg a cada 2 semanas) em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário [MonumenTAL-1]

Parâmetros Farmacocinéticos	1^a dose de tratamento de 0,8 mg/kg (a cada duas semanas)	5^a dose de tratamento de 0,8 mg/kg (a cada duas semanas)
$T_{m\acute{a}x}$ (dias)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	2507 \pm 1568 (n = 33)	4161 \pm 2021 (n = 19)
C_{trough} (ng/mL)	597 \pm 437 (n = 32)	1831 \pm 841 (n = 17)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	675764 \pm 399680 (n = 28)	1021059 \pm 383417 (n = 17)

$T_{m\acute{a}x}$ = tempo até alcançar a $C_{m\acute{a}x}$; $C_{m\acute{a}x}$ = concentração sérica máxima observada de talquetamabe; C_{trough} = concentração sérica observada de talquetamabe antes da próxima dose; AUC_{tau} = área sob a curva de concentração-tempo ao longo do intervalo de administração a cada duas semanas. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão, exceto para $T_{m\acute{a}x}$ que é apresentado como mediana (mínimo, máximo).

Absorção

Com base no modelo farmacocinético populacional, o valor de biodisponibilidade típico de talquetamabe foi de 62% quando administrado por via subcutânea em relação a via intravenosa.

A mediana (intervalo) de $T_{m\acute{a}x}$ de talquetamabe 0,4 mg/kg, administrado uma vez por semana, após a primeira e a 7^a dose foi de 3 (1 – 8) dias e 2 (1 – 6) dias, respectivamente.

A mediana (intervalo) de $T_{\text{máx}}$ de talquetamabe 0,8 mg/kg, administrado a cada duas semanas, após a primeira e a 5ª dose foi de 3 (2 – 14) dias e 3 (1 – 8) dias, respectivamente.

Distribuição

Com base no modelo farmacocinético populacional, o valor típico do volume de distribuição foi de 4,3 L (coeficiente de variação (CV) de 22,0%) para o compartimento central e de 5,8 L (CV de 83%) para o compartimento periférico.

Excreção

O talquetamabe exibiu *clearance* linear tanto independente do tempo quanto dependente do tempo. Com base no modelo farmacocinético populacional, o *clearance total típico* foi de 2,08 L/dia no início do tratamento e 1,06 L/dia no estado de equilíbrio para pacientes com subtipo IgG de mieloma e estágio ISS 1. O *clearance* dependente do tempo contabilizou 48,8% do *clearance* total no tratamento inicial e depois diminuiu exponencialmente para menos de 5% após a semana 16.

Na Semana 16, o perfil de concentração-tempo atingiu 90% da concentração em estado de equilíbrio para ambos os tratamentos: 0,4 mg/kg uma vez por semana e 0,8 mg/kg a cada duas semanas.

Com base em análise não compartimental da população (N = 392), a meia-vida média (desvio padrão) foi de 7,56 dias no tratamento inicial e 12,2 dias em estado de equilíbrio.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (17 anos de idade ou menos)

A farmacocinética do Talvey® em pacientes pediátricos com 17 anos ou menos não foi investigada.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Os resultados de análises farmacocinéticas populacionais indicam que a idade (33 a 86 anos) não influenciou a farmacocinética do talquetamabe.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais de talquetamabe em pacientes com insuficiência renal.

Os resultados de análises farmacocinéticas populacionais indicam que a insuficiência renal leve ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou moderada ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) não influenciou significativamente a farmacocinética do talquetamabe. Não há dados disponíveis de pacientes com insuficiência renal severa.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de talquetamabe em pacientes com insuficiência hepática.

Os resultados de análises farmacocinéticas populacionais indicam que a insuficiência hepática leve (bilirrubina total > 1 a 1,5 vezes o limite superior da normalidade [LSN] e qualquer aspartato aminotransferase [AST], ou bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN) e a insuficiência hepática moderada (bilirrubina total 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST $>$ LSN) não influenciaram significativamente a farmacocinética do talquetamabe. Não há dados disponíveis de pacientes com insuficiência hepática severa.

Informações Não Clínicas

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou genotóxico do talquetamabe.

Toxicologia Reprodutiva

Não foram conduzidos estudos em animais para avaliar os efeitos de talquetamabe na reprodução e no desenvolvimento fetal.

Fertilidade

Não foi conduzido nenhum estudo para avaliar os efeitos do talquetamabe sobre a fertilidade em machos ou fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Talvey**[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao talquetamabe ou a qualquer um dos componentes na formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

Síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo reações de risco à vida ou fatais, pode ocorrer em pacientes que receberam **Talvey**[®] (ver item 9. Reações Adversas). Os sinais e sintomas clínicos de SLC podem incluir, mas não estão limitados a febre, hipotensão, calafrios, hipóxia, cefaleia e taquicardia. As complicações decorrentes da SLC com potencial risco à vida podem incluir disfunção cardíaca, síndrome da angústia respiratória do adulto, toxicidade neurológica, insuficiência renal e/ou hepática e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Inicie a terapia de acordo com o cronograma de administração de doses para escalonamento de **Talvey**[®] e administre medicamentos pré-tratamento (corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos) antes de cada dose do cronograma de doses para escalonamento de **Talvey**[®] para reduzir o risco de SLC. Monitore os pacientes após a administração de **Talvey**[®]. Em pacientes que apresentarem SLC, administre medicamentos pré-tratamento antes da próxima dose de **Talvey**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar - Medicamentos pré-tratamento e ver item 8. Posologia e modo de usar - Administração).

Aconselhe os pacientes a buscarem assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas de SLC. Ao primeiro sinal de

SLC, avalie imediatamente o paciente quanto à necessidade de hospitalização e institua o tratamento com cuidados de suporte, tocilizumabe e/ou corticosteroides com base na severidade. O uso de fatores de crescimento mieloide, particularmente fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), deve ser evitado durante a SLC. Suspenda o tratamento com **Talvey**[®] até que a SLC seja resolvida (ver item 8. Posologia e modo de usar - Modificações posológicas).

Toxicidades neurológicas, incluindo Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)

Toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais, incluindo Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS), ocorreram após o tratamento com **Talvey**[®].

ICANS, incluindo reações fatais, ocorreram após o tratamento com **Talvey**[®] (ver item 9. Reações adversas). O início da ICANS pode ocorrer concomitantemente com a SLC, após a resolução da SLC ou na ausência de SLC. Os sinais e sintomas de ICANS podem incluir, mas não estão limitados a, confusão mental, nível reduzido de consciência, desorientação, sonolência, letargia e bradifrenia.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS e trate imediatamente. Aconselhe os pacientes a buscarem assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS. Ao primeiro sinal de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS, imediatamente avalie o paciente e forneça cuidados de suporte com base na gravidade. Suspenda ou descontinue o **Talvey**[®] com base na gravidade e siga as recomendações de gerenciamento. (ver item 8. Posologia e modo de usar - Modificações posológicas).

Toxicidades Orais

Após o tratamento com **Talvey**[®], podem ocorrer toxicidades orais, incluindo disgeusia, boca seca, disfagia e estomatite. Setenta e oito por cento (78%) dos pacientes apresentaram eventos de Grau 1 ou 2, e 2% dos pacientes apresentaram eventos de Grau 3.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade oral. Aconselhe os pacientes a buscarem assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas de toxicidade oral e forneça cuidados de suporte. Os cuidados de suporte podem incluir agentes estimulantes de saliva, enxaguante bucal esteroide ou consulte um nutricionista. Suspenda o tratamento com **Talvey**[®] ou considere dosagem menos frequente.

Com o tempo, pode ocorrer notável perda de peso (ver item 9. Reações Adversas). A alteração de peso deve ser monitorada regularmente durante o tratamento. A perda de peso clinicamente significativa deve ser melhor avaliada.

Infecções severas

Infecções severas, incluindo infecções de risco à vida ou fatais, foram relatadas em pacientes que receberam **Talvey**[®] (ver item 9. Reações Adversas). Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento com **Talvey**[®] e trate-os apropriadamente. Administre antimicrobianos profiláticos de acordo com as diretrizes locais. Suspenda o tratamento com **Talvey**[®] conforme indicado (ver item 8. Posologia e modo de usar -

Modificações posológicas).

Hipogamaglobulinemia

Hipogamaglobulinemia foi relatada em pacientes recebendo **Talvey**[®]. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorados durante o tratamento com **Talvey**[®]. A terapia com imunoglobulina intravenosa ou subcutânea foi usada para tratar pacientes com hipogamaglobulinemia. Os pacientes devem ser tratados de acordo com as diretrizes institucionais locais, incluindo precauções contra infecções, profilaxia antibiótica ou antiviral e administração de reposição de imunoglobulina.

Citopenias

Neutropenia e trombocitopenia de Grau 3 ou 4 emergente do tratamento foram observadas em pacientes que receberam **Talvey**[®]. A maioria dos eventos ocorreu durante as primeiras 8 a 10 semanas de tratamento. Monitore com hemogramas completos periodicamente durante o tratamento e suspenda **Talvey**[®] conforme necessário (ver item 8. Posologia e modo de usar - Modificações posológicas).

Reações cutâneas

Erupção cutânea, incluindo erupção maculopapular, eritema e erupção eritematosa, ocorreram em pacientes tratados com **Talvey**[®] (ver item 9. Reações Adversas). Monitorar a progressão da erupção cutânea para intervenção precoce e tratamento com corticosteroides. Erupções cutâneas devem ser gerenciadas de forma agressiva com esteroides tópicos e consideração inicial de um ciclo curto de esteroides orais para reduzir o risco de progressão da erupção cutânea.

Vacinas

A resposta imune a vacinas pode ser reduzida ao administrar **Talvey**[®]. A segurança da imunização com as vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com **Talvey**[®] não foi estudada. A imunização com vacinas virais vivas não é recomendada por pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o tratamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Não há quaisquer dados disponíveis sobre o uso de **Talvey**[®] em mulheres grávidas ou dados em animais para avaliar o risco do **Talvey**[®] na gravidez. Sabe-se que a IgG humana atravessa a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Portanto, o talquetamabe tem o potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Os efeitos do **Talvey**[®] no feto em desenvolvimento não são conhecidos. Baseado no mecanismo de ação, **Talvey**[®] pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser avisadas de que pode haver riscos para o feto. O **Talvey**[®] não é recomendado para mulheres que estiverem grávidas ou mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contracepção.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o talquetamabe é excretado no leite humano ou animal, afeta bebês amamentados ou afeta a produção de leite. Em razão do potencial para reações adversas graves do **Talvey**[®] em bebês amamentados, aconselhe as pacientes a não amamentar durante o tratamento com **Talvey**[®] e por pelo menos três meses após a última dose.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Exames de gravidez

O *status* de gravidez para mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início do tratamento com **Talvey**[®].

Contraceção

Aconselhe mulheres com potencial reprodutivo a usar contraceção eficaz durante o tratamento e por três meses após a última dose de **Talvey**[®].

Aconselhe pacientes do sexo masculino com uma parceira do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar contraceção eficaz durante o tratamento e por três meses após a última dose de **Talvey**[®].

Fertilidade

Não há nenhum dado sobre o efeito do **Talvey**[®] sobre a fertilidade. Os efeitos do **Talvey**[®] sobre a fertilidade de machos e fêmeas não foram avaliados em estudos em animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em razão do potencial para eventos neurológicos, pacientes que recebem **Talvey**[®] estão em risco de nível diminuído de consciência. Os pacientes devem evitar dirigir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante e por 48 horas depois de concluir o cronograma de administração de doses para escalonamento de **Talvey**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar) e no caso de novo aparecimento de quaisquer sintomas neurológicos até que os sintomas desapareçam .

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em pessoas com diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com **Talvey**[®].

O talquetamabe causa a liberação de citocinas que podem suprimir a atividades das enzimas do citocromo P450 (CYP), resultando potencialmente em um aumento da exposição de substratos de CYP. O risco mais alto de interação medicamentosa é esperado no início da fase de escalonamento de talquetamabe até 9 dias depois da primeira dose de tratamento e durante e depois da SLC. Monitore quanto à toxicidade ou concentrações de medicamentos que são substratos de CYP (por exemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5), nos quais alterações mínimas da concentração podem causar reações adversas graves. A dose dos medicamentos substratos de CYP concomitantes (por exemplo, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) deve ser ajustada conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **Talvey**[®] deve ser armazenado sob refrigeração de 2°C a 8°C. Armazene na embalagem original a fim de proteger da luz. Não congele. Mantenha fora da vista e do alcance de crianças.

O prazo de validade do **Talvey**[®] é de 18 meses desde a data da sua fabricação.

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, armazene a solução **Talvey**[®] por até 24 horas refrigerada de 2°C a 8°C. Em seguida, remova o produto do armazenamento refrigerado e equilibre com a temperatura ambiente (15°C a 30°C), por um período de no mínimo 15 minutos e no máximo 24 horas. Descarte o produto se armazenado por mais de 24 horas refrigerado ou mais de 24 horas em temperatura ambiente.

Aspecto físico

O **Talvey**[®] é uma solução injetável livre de conservantes incolor a amarelo-clara.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administre medicamentos pré-tratamento antes de cada dose do cronograma de administração de doses para escalonamento de **Talvey**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar – Medicamentos pré-tratamento).

Posologia – Adultos (18 anos de idade e mais velhos)

O **Talvey**[®] deve ser administrado somente por injeção subcutânea.

Administre o **Talvey**[®] via subcutânea em um cronograma de dose semanal ou a cada duas semanas, de acordo com a Tabela 5.

Tabela 5: Dose Recomendada de Talvey[®]

Cronograma de dose	Fase	Dia	Dose de Talvey ^{® a}
Cronograma de dose semanal	Doses para escalonamento	Dia 1	0,01 mg/kg
		Dia 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dia 5 ^b	0,4 mg/kg
	Dose de Tratamento	Uma vez por semana ^c após a fase de escalonamento	0,4 mg/kg
Cronograma de dose a cada duas semanas	Doses para escalonamento	Dia 1	0,01 mg/kg
		Dia 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dia 5 ^b	0,4 mg/kg
		Dia 7 ^b	0,8 mg/kg
	Dose de Tratamento	Uma vez a cada 2 semanas ^c após a fase de escalonamento	0,8 mg/kg

^a A dose é fundamentada no peso corporal real e deve ser administrada por via subcutânea

^b A dose pode ser administrada de 2 a 4 dias após a dose prévia, e caso seja necessário postergar para manejo de eventos adversos, não deve ultrapassar 7 dias.

^c Manter um mínimo de 6 dias entre as doses semanais e um mínimo de 12 dias entre as doses quinzenais (a cada 2 semanas).

Em razão do risco da síndrome de liberação de citocinas e toxicidades neurológicas, incluindo ICANS, recomenda-se que o paciente permaneça em uma instituição de saúde para monitoramento quanto a sinais e sintomas por 48 horas após a administração de todas as doses de escalonamento de **Talvey**[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar – Administração e ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas).

O **Talvey**[®] deve ser continuado até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Medicamentos pré-tratamento

Administre os medicamentos pré-tratamento a seguir 1 a 3 horas antes de cada dose do cronograma das doses para escalonamento de **Talvey**[®] para reduzir o risco de SLC (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas e ver item 9. Reações Adversas).

- Corticosteroide (dexametasona oral ou intravenosa, 16 mg ou equivalente)
- Anti-histamínico (difenidramina oral ou intravenosa, 50 mg, ou equivalente)
- Antipiréticos (acetaminofeno oral ou intravenoso, 650 mg a 1000 mg, ou equivalente)

A administração dos medicamentos pré-tratamento pode ser necessária para doses subsequentes de **Talvey**[®] para

pacientes que repetem doses na fase de escalonamento devido a atrasos de dose (Tabela 6) ou para pacientes que apresentarem SLCs (Tabela 7).

Atrasos de dose

Se uma dose de **Talvey**[®] for atrasada, reinicie a terapia com base nas recomendações listadas na Tabela 6 e retome o cronograma de tratamento apropriadamente (ver item 8. Posologia e modo de usar - Posologia – Adultos (18 anos de idade e mais velhos)). Administre medicamentos pré-tratamento antes de reiniciar a administração de **Talvey**[®] e monitore os pacientes após a administração de **Talvey**[®] apropriadamente (ver item 8. Posologia e modo de usar – Medicamentos pré-tratamento e ver item 8. Posologia e modo de usar - Administração).

Tabela 6: Recomendações para reinício do Talvey[®] após atraso da dose

Cronograma de dose	Última Dose Administrada	Tempo desde a última Dose Administrada	Recomendação de Talvey [®]
Cronograma de dose semanal	0,01 mg/kg	Mais de 7 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg.
	0,06 mg/kg	8 a 28 dias	Repita em 0,06 mg/kg
		Mais de 28 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 a 28 dias	Repita em 0,4 mg/kg
		29 a 56 dias	Reinicie em 0,06 mg/kg
		Mais de 56 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg
Cronograma de dose a cada 2 semanas	0,01 mg/kg	Mais de 7 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 a 28 dias	Repita em 0,06 mg/kg
		Mais de 28 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 a 28 dias	Repita em 0,4 mg/kg
		29 a 56 dias	Reinicie em 0,06 mg/kg
		Mais de 56 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 a 28 dias	Repita em 0,8 mg/kg
		29 a 56 dias	Reinicie em 0,4 mg/kg
		Mais de 56 dias	Reinicie em 0,01 mg/kg

* Administre medicamentos pré-tratamento antes de reiniciar a dose de **Talvey**[®]. Depois de reiniciar **Talvey**[®], retome o cronograma semanal ou a cada 2 semanas conforme necessário.

Modificações posológicas em caso de reações adversas

Atrasos de dose podem ser necessários para manejar toxicidades relacionadas ao **Talvey**[®] (ver item 5. Advertências e Precauções).

Veja a Tabela 7, 8 e 9 para as medidas recomendadas para o manejo de reações adversas após a administração de **Talvey®**, relacionadas a SLC, ICANS e toxicidades neurológicas. Para demais reações adversas, veja a Tabela 10.

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

Identifique a SLC com base na apresentação clínica (ver item 5. Advertências e precauções – Síndrome de liberação de citocinas). Avalie e trate outras causas de febre, hipóxia e hipotensão. Se houver suspeita de SLC, suspenda **Talvey®** até a resolução da SLC e administre de acordo com as recomendações da Tabela 7. Administre terapia de suporte para SLC, que pode incluir cuidados intensivos para SLC grave ou com risco de vida. Considere testes laboratoriais para monitorar a coagulação intravascular disseminada (CIVD), parâmetros hematológicos, bem como função pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 7: Recomendações para o manejo de SLC

Grau ^a e Sintomas Apresentados	Talvey®	Tocilizumabe ^b	Corticosteroides ^c
Grau 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	Suspenda a administração de Talvey® até que a SLC seja resolvida. Administre a medicação pré-tratamento antes da próxima dose de Talvey® .	Pode ser considerado.	Não aplicável

<p>Grau 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ com:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão responsiva a líquidos e sem necessidade de vasopressores. <p>Ou necessidade de oxigenação com cânula nasal de baixo fluxo^e ou suporte ventilatório por fonte de oxigênio próxima [<i>blow-by</i>].</p>	<p>Suspenda a administração de Talvey[®] até que a SLC seja resolvida.</p> <p>Administre as medicações pré-tratamento antes da próxima dose de Talvey[®].</p> <p>Recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a próxima dose de Talvey[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar).</p>	<p>Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe^c por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg).</p> <p>Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou aumento de oxigênio suplementar.</p> <p>Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Caso não haja nenhuma melhora dentro de 24 horas após o início do uso de tocilizumabe, administre 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas.</p> <p>Continue o uso de corticosteroide até que o evento seja de Grau 1 ou menor, depois reduza gradativamente ao longo de 3 dias.</p>
---	---	---	---

<p>Grau 3</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ com:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão com necessidade de vasopressor, com ou sem vasopressina. <p>Ou necessidade de oxigenação com cânula nasal de alto fluxo^e, máscara facial, máscara sem sistema de circulação de oxigênio para administração de oxigênio em alta concentração [non-rebreather] ou máscara de Venturi.</p>	<p>Duração dos sintomas de Grau 3 com duração menor que 48 horas:</p> <p>Seguir orientação de manejo de Talvey[®], conforme descrito no evento de Grau 2.</p> <p>Duração dos sintomas de Grau 3 com duração de 48 horas ou maior</p> <p>Suspenda a administração de Talvey[®] permanentemente.</p>	<p>Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe via intravenosa em 1 hora (não devendo exceder 800 mg).</p> <p>Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento de oxigênio suplementar.</p> <p>Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Se não houver melhora, administre 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou dexametasona (p. ex., 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas).</p> <p>Continue o uso de corticosteroide até que o evento seja de Grau 1 ou menor, depois reduza gradativamente ao longo de 3 dias.</p>
--	--	---	---

<p>Grau 4</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ com:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo-se vasopressina). <p>Ou necessidade de oxigenação com pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP], pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas [BiPAP], intubação e ventilação mecânica).</p>	<p>Suspenda a administração de Talvey[®] permanentemente.</p>	<p>Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos. O tocilizumabe pode ser utilizado de acordo com as seguintes instruções: administre 8 mg/kg de tocilizumabe por via intravenosa ao longo de 1 hora (não devendo exceder 800 mg). Repita o tocilizumabe a cada 8 horas, conforme necessário, em caso de não responsividade a líquidos intravenosos ou ao aumento do oxigênio suplementar. Limite a administração a no máximo 3 doses em um período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Siga as instruções acima ou administre 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa ao dia por 3 dias, a critério do médico. Se não houver nenhuma melhora ou se a condição se agravar, considere imunossuppressores alternativos.^c</p>
--	---	--	---

^a Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Consulte as informações de prescrição do tocilizumabe para detalhes.

^c Trate SLC não responsiva de acordo com as diretrizes da instituição.

^d Atribuída à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipóxia, uma vez que ela pode ser mascarada por intervenções como antipiréticos ou terapia contra citocinas (p. ex., tocilizumabe ou corticosteroides).

^e A cânula nasal de baixo fluxo é ≤ 6 L/min e a cânula nasal de alto fluxo é > 6 L/min.

Toxicidades Neurológicas, incluindo Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS)

Ao primeiro sinal de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS, suspenda **Talvey**[®] e considere uma avaliação neurológica. Descarte outras causas de sintomas neurológicos. Forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos, para ICANS severas ou com risco à vida (ver item 5. Advertências e Precauções – ICANS). As recomendações de manejo para ICANS e toxicidades neurológicas estão resumidas nas Tabela 8 e Tabela 9.

Tabela 8: Recomendações para o manejo de síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS):

Grau de ICANS ^{a,b} e Sintomas Apresentados	SLC Concomitante	Sem SLC Concomitante
<p>Grau 1</p> <p>Pontuação de ICE de 7-9^o ou nível diminuído de consciência^d: desperta espontaneamente.</p>	<p>Manejo de SLC de acordo com a Tabela 7.</p> <p>Monitore sintomas neurológicos.</p>	<p>Monitore sintomas neurológicos.</p>
	<p>Suspenda a administração de Talvey[®] até que a ICANS seja resolvida.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam), para profilaxia para convulsões.</p>	
<p>Grau 2</p> <p>Pontuação de ICE de 3-6^o ou nível diminuído de consciência^d: desperta com voz.</p>	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 7 para manejo de SLC.</p> <p>Se não houver nenhuma melhora após o início de tocilizumabe, administre 10 mg de dexametasona^e por via intravenosa a cada 6 horas, se não estiver tomando outros corticosteroides. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradativamente.</p>	<p>Administre 10mg de dexametasona^e por via intravenosa a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradativamente.</p>
	<p>Suspenda a administração de Talvey[®] até que a ICANS seja resolvida.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsão.</p> <p>Monitorar o paciente diariamente por 48 horas após a próxima dose de Talvey[®]. Recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a próxima dose de Talvey[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar).</p>	

<p>Grau 3</p> <p>Pontuação de ICE de 0-2^c</p> <p>Se a pontuação ICE for 0, mas o paciente pode ser despertado (p. ex., desperto com afasia global) e é capaz de realizar a avaliação.</p> <p>ou nível reduzido de consciência^d: desperta somente com estímulo tátil,</p> <p>ou convulsões^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou • crises epiléticas não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que sejam resolvidas com intervenção <p>ou pressão intracraniana elevada: edema focal/local em exame de imagem neurológico^d.</p>	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 7 para o manejo de SLC.</p> <p>Além disso, administre 10mg de dexametasona^e por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e repita a dose a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.</p>	<p>Administre 10 mg dexametasona^e por via intravenosa a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.</p>
	<p>Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsão.</p> <p><u>Primeira Ocorrência:</u></p> <p>Suspenda a administração de Talvey[®] até que a ICANS seja resolvida.</p> <p>Monitorar o paciente diariamente por 48 horas após a próxima dose de Talvey[®]. Recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados por 48 horas após a próxima dose de Talvey[®] (ver item 8. Posologia e modo de usar).</p> <p><u>Recorrente:</u></p> <p>Descontinue a administração de Talvey[®] permanentemente.</p>	

<p>Grau 4</p> <p>Pontuação de ICE de 0^c</p> <p>O paciente não responde estímulos ao despertar, e não consegue realizar a avaliação de ICE)</p> <p>ou nível diminuído de consciência^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> o paciente não responde a estímulos para despertar ou precisa de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou 	<p>Administre tocilizumabe de acordo com a Tabela 7 para o manejo de SLC.</p> <p>Administre dexametasona^e 10 mg por via intravenosa e repita a dose a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.</p> <p>Como alternativa, considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumabe e continue 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa por 2 ou mais dias.</p>	<p>Administre dexametasona^e 10 mg por via intravenosa e repita a dose a cada 6 horas. Continue o uso de dexametasona até a resolução para Grau 1 ou menor, depois reduza gradualmente.</p> <p>Como alternativa, considere a administração de 1000 mg de metilprednisolona ao dia por via intravenosa por 3 dias; se houver melhora, então maneje conforme acima.</p>
--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> • estupor ou coma, <p>ou convulsões^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada com risco à vida (> 5 minutos) ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à condição do período basal entre elas <p>ou achados motores^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda como hemiparesia ou paraparesia, <p>ou pressão intracraniana elevada/edema cerebral^d, com sinais/sintomas, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso em exame de imagem neurológico ou • postura descerebração ou descorticação, ou • paralisia do nervo craniano VI, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing. 	<p>Descontinue a administração de Talvey[®] permanentemente.</p> <p>Considere medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.</p> <p>Em caso de pressão intracraniana aumentada/edema cerebral, consultar as diretrizes institucionais locais para gerenciamento.</p>
---	--

^a O manejo é determinado pelo evento mais severo, não atribuível a qualquer outra causa.

^b Com base na classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^c Se o paciente responder a estímulos para despertar e for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunológicas (ICE), avalie: orientação (orientado em relação ao ano, ao mês, à cidade, ao hospital = 4 pontos); nomeação (nomear 3 objetos, p. ex., aponte para o relógio, a caneta, o botão = 3 pontos); seguir comandos (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os seus olhos e coloque a sua língua para fora” = 1 ponto); escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contar de trás para frente a partir de 100 subtraindo de dez em dez = 1 ponto). Se o paciente não responder a estímulos para despertar e for incapaz de realizar a Avaliação de ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.

^d Não atribuíveis a nenhuma outra causa.

^e Todas as referências à administração de dexametasona são de dexametasona ou equivalente.

Tabela 9: Recomendações para o manejo de toxicidades neurológicas (excluindo ICANS)

Reação Adversa	Grau ^a	Ações
Toxicidade neurológica ^a (excluindo ICANS)	Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que os sintomas de toxicidade neurológica sejam resolvidos ou estabilizados.^b
	Grau 2 Grau 3 (Primeira ocorrência)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda Talvey[®] até que os sintomas de toxicidades neurológicas melhorem para Grau 1 ou menor.^b Fornecer terapia suporte.
	Grau 3 (Recorrente) Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinue, permanentemente, o Talvey[®]. Fornecer cuidados de suporte, que podem incluir cuidados intensivos.

^a Com base nos critérios de terminologia comum para eventos adversos do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events* - NCI-CTCAE), versão 4.03.

^b Ver Tabela 6 para recomendações para reinício do **Talvey**[®] após atraso de dose (ver item 8. Posologia e modo de usar)

Outras reações adversas

As modificações de dose recomendadas para outras reações adversas são fornecidas na Tabela 10.

Tabela 10: Medidas recomendadas para reações adversas após a administração de Talvey[®]

Reações Adversa	Grau	Medidas
Infecções Graves (ver item 5. Advertências e Precauções)	Todos os Graus	<ul style="list-style-type: none"> Não administre o cronograma de administração de doses para escalonamento de Talvey[®] em pacientes com infecção ativa.
	Grau 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda as doses de tratamento subsequentes de Talvey[®] até que a infecção apresente melhora para Grau 2 ou melhor.
Citopenias (ver item 5. Advertências e Precauções)	Contagem absoluta de neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $0,5 \times 10^9/L$ ou maior.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $1,0 \times 10^9/L$ ou maior e a febre seja resolvida.
	Hemoglobina menor que 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que o nível de hemoglobina atinja o nível de 8 g/dL ou maior.

	Contagem de plaquetas menor que 25000/ μ L Contagem de plaquetas entre 25000/ μ L e 50000/ μ L com sangramento	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que a contagem de plaquetas esteja igual ou maior que 25000/μL e não haja nenhuma evidência de sangramento.
Toxicidade Oral (ver item 5. Advertências e Precauções)	Todos os graus	<ul style="list-style-type: none"> Interrompa o Talvey[®] ou considere diminuir a frequência da administração (a cada 2 semanas em vez de semanal, mensal em vez de quinzenal) até a melhora.
Reações Cutâneas (ver item 5. Advertências e Precauções)	Grau 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que a reação adversa apresente melhora para Grau 1 ou menor.
Outras Reações Adversas Não Hematológicas (ver item 9. Reações Adversas)	Grau 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda o Talvey[®] até que a reação adversa apresente melhora para Grau 1 ou menor.

^a Com base nos critérios de terminologia comum para eventos adversos do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events - NCI-CTCAE*, versão 4.03.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (17 anos de idade e mais jovens)

A segurança e a eficácia do **Talvey**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 17 anos de idade e mais jovens.

Idosos (65 anos de idade e mais velhos)

Dos 339 pacientes tratados com **Talvey**[®] no estudo MonumentAL-1 com a dose recomendada, 36% tinham 65 anos ou menos de 75 anos e 17% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças na segurança ou na eficácia em pacientes de 65 a 75 anos de idade em comparação com pacientes mais jovens. Existem dados clínicos limitados com talquetamabe em pacientes de 75 anos ou mais.

Não é necessário nenhum ajuste de dose (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal

Não foi conduzido nenhum estudo formal do **Talvey**[®] em pacientes com insuficiência renal.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Não foi conduzido nenhum estudo formal do **Talvey**[®] em pacientes com insuficiência hepática.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não é recomendado nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (ver item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Administração

Talvey[®] deve ser administrado somente via injeção subcutânea.

Talvey[®] deve ser administrado por um profissional de saúde com equipamentos médicos e equipe médica adequados para manejar reações severas, incluindo síndrome de liberação de citocinas (ver item 5. Advertências e Precauções - Síndrome de Liberação de Citocinas).

Essa administração deve ocorrer em ambiente hospitalar, ou seja, em hospitais, ambulatorios, clínicas médicas, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde.

Talvey[®] solução injetável é incolor a amarelo-claro. Inspeção visualmente o **Talvey**[®] quanto a material particulado e descoloração antes da administração. Não use se a solução estiver descolorida ou turva ou se partículas estranhas estiverem presentes.

O frasco-ampola de 2 mg/mL de **Talvey**[®] e o frasco-ampola de 40 mg/mL de **Talvey**[®] são apresentados na forma de solução injetável pronta para uso sem necessidade de diluição antes da administração.

Frascos-ampola de **Talvey**[®] de diferentes concentrações não devem ser combinados para obter a dose de tratamento. Use técnica asséptica para preparar e administrar **Talvey**[®].

Preparação do Talvey[®]

- Consulte as tabelas de referência a seguir para a preparação de **Talvey**[®].
 - Use a Tabela 11 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose para escalonamento de 0,01mg/kg, usando o frasco-ampola de 2 mg/mL de **Talvey**[®].

Tabela 11: Volumes de injeção do frasco-ampola de 2 mg/mL de Talvey[®] para a dose de 0,01 mg/kg

Peso Corporal do Paciente (kg)	Dose Total (mg)	Volume de Injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 1,5 mL)
35 - 39	0,38	0,19	1
40 - 45	0,42	0,21	1
46 - 55	0,5	0,25	1
56 - 65	0,6	0,3	1

66 - 75	0,7	0,35	1
76 - 85	0,8	0,4	1
86 - 95	0,9	0,45	1
96 - 105	1,0	0,5	1
106 - 115	1,1	0,55	1
116 - 125	1,2	0,6	1
126 - 135	1,3	0,65	1
136 - 145	1,4	0,7	1
146 - 155	1,5	0,75	1
156 - 160	1,6	0,8	1

- Use a Tabela 12 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose para escalonamento 0,06 mg/kg, usando o frasco-ampola de 2 mg/mL de **Talvey**[®].

Tabela 12: Volumes de injeção do frasco-ampola de 2 mg/mL de Talvey[®] para a dose de 0,06 mg/kg

Peso Corporal do Paciente (kg)	Dose Total (mg)	Volume de Injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 1,5 mL)
35 - 39	2,2	1,1	1
40 - 45	2,6	1,3	1
46 - 55	3	1,5	1
56 - 65	3,6	1,8	2
66 - 75	4,2	2,1	2
76 - 85	4,8	2,4	2
86 - 95	5,4	2,7	2
96 - 105	6	3	2
106 - 115	6,6	3,3	3
116 - 125	7,2	3,6	3
126 - 135	7,8	3,9	3
136 - 145	8,4	4,2	3
146 - 155	9	4,5	3
156 - 160	9,6	4,8	4

- Use a Tabela 13 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose de 0,4 mg/kg, usando o frasco-

ampola de 40 mg/mL de **Talvey**[®].

Tabela 13: Volumes de injeção do frasco-ampola de 40 mg/mL de Talvey[®] para a dose de 0,4 mg/kg

Peso Corporal do Paciente (kg)	Dose Total (mg)	Volume de Injeção (mL)	Número de frascos-ampola (1 frasco = 1,0 mL)
35 - 39	14,8	0,37	1
40 - 45	16	0,4	1
46 - 55	20	0,5	1
56 - 65	24	0,6	1
66 - 75	28	0,7	1
76 - 85	32	0,8	1
86 - 95	36	0,9	1
96 - 105	40	1	1
106 - 115	44	1,1	2
116 - 125	48	1,2	2
126 - 135	52	1,3	2
136 - 145	56	1,4	2
146 - 155	60	1,5	2
156 - 160	64	1,6	2

- Use a Tabela 14 para determinar a dose total, o volume de injeção e o número de frascos-ampola necessários com base no peso corporal real do paciente para a dose de 0,8 mg/kg, usando o frasco-ampola de 40 mg/mL de **Talvey**[®].

Tabela 14: Volumes de injeção do frasco-ampola de 40mg/mL de Talvey[®] para a dose de 0,8 mg/kg

Peso Corporal do Paciente (kg)	Dose Total (mg)	Volume de Injeção (mL)	Número de Frascos-ampola (1 frasco = 1,0 mL)
35 - 39	29,6	0,74	1
40 - 45	34	0,85	1
46 - 55	40	1	1
56 - 65	48	1,2	2
66 - 75	56	1,4	2
76 - 85	64	1,6	2

86 - 95	72	1,8	2
96 - 105	80	2	2
106 - 115	88	2,2	3
116 - 125	96	2,4	3
126 - 135	104	2,6	3
136 - 145	112	2,8	3
146 - 155	120	3	3
156 - 160	128	3,2	4

- Remova o frasco-ampola de **Talvey**[®] de concentração apropriada do armazenamento refrigerado (2°C–8°C) e equilibre com a temperatura ambiente (15°C – 30°C) por pelo menos 15 minutos. Não aqueça **Talvey**[®] de nenhuma outra maneira.
- Uma vez equilibrado, gire delicadamente o frasco-ampola por aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agite.
- Retire o volume de injeção necessário de **Talvey**[®] do(s) frasco(s) para uma seringa de tamanho apropriado usando uma agulha de transferência.
 - Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 mL. Divida doses que precisarem de mais de 2,0 mL igualmente em múltiplas seringas.
- **Talvey**[®] é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável e com material de seringas de polipropileno ou policarbonato.
- Substitua a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para a injeção.

Administração de **Talvey**[®]

- Injete o volume necessário de **Talvey**[®] no tecido subcutâneo do abdômen (local da injeção preferencial). Alternativamente, **Talvey**[®] pode ser injetado no tecido subcutâneo em outros locais (p. ex., coxa). Se múltiplas injeções forem necessárias, as injeções de **Talvey**[®] devem ser realizadas a uma distância de pelo menos 2 cm uma da outra.
- Não injete em tatuagens ou cicatrizes ou em áreas em que a pele estiver vermelha, machucada, sensível, dura ou não intacta.
- Qualquer produto medicinal não usado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo de toda esta seção, são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de talquetamabe com base na avaliação abrangente das informações

disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com o talquetamabe não pode ser confiavelmente estabelecida em casos individuais. Adicionalmente, uma vez que pesquisas clínicas são conduzidas sob condições amplamente variantes, as taxas de reações adversas observadas nas pesquisas clínicas de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nas pesquisas clínicas de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Os dados de segurança do **Talvey**[®] foram avaliados no estudo MonumentAL-1, que incluiu 339 pacientes adultos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, incluindo pacientes expostos a terapia prévia de redirecionamento de células T, que receberam o regime de dose recomendado de **Talvey**[®]. A duração mediana do tratamento com **Talvey**[®] foi de 4,5 (Intervalo: 0,0 a 25,3) meses.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) nos pacientes foram síndrome de liberação de citocinas (SLC), disgeusia, hipogamaglobulinemia, distúrbio ungueal, dor musculoesquelética, anemia, fadiga, distúrbio cutâneo, perda de peso, erupção cutânea, boca seca, pirexia, xerose, infecção do trato respiratório superior, diarreia, disfagia, prurido, tosse, diminuição do apetite, dor e cefaleia.

As anormalidades laboratoriais mais comuns de Grau 3 e 4 ($\geq 30\%$) foram: contagem de linfócitos diminuída, contagem de neutrófilos diminuída, glóbulos brancos diminuídos e hemoglobina diminuída.

As reações adversas graves relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram síndrome de liberação de citocinas, pirexia, ICANS, sepse, COVID-19, infecção bacteriana, pneumonia, infecção viral, neutropenia e dor.

As reações adversas mais frequentes, que resultaram na descontinuação permanente do **Talvey**[®] foram ICANS (1,1%) e perda de peso (0,9%).

As reações adversas observadas durante pesquisas clínicas estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como segue: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$); não conhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de frequência decrescente.

A Tabela 15 resume as reações adversas relatadas em pacientes que receberam **Talvey**[®].

Tabela 15: Reações adversas em pacientes com mieloma múltiplo tratados com Talvey[®] no MonumentAL-1

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Categorias de Frequência	N = 339	
			Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior ¹	Muito comum	98 (28,9%)	7 (2,1%)
	COVID-19 ^{2#}	Muito comum	63 (18,6%)	10 (2,9%)
	Infecção bacteriana ³	Muito comum	40 (11,8%)	11 (3,2%)
	Infecção fúngica ⁴	Muito comum	39 (11,5%)	1 (0,3%)

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Categorias de Frequência	N = 339	
			Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3 ou 4
	Pneumonia ⁵	Comum	23 (6,8%)	11 (3,2%)
	Infecção viral ⁶	Comum	23 (6,8%)	6 (1,8%)
	Sepse ^{7#}	Comum	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Distúrbios do sistema imunológico	Síndrome de liberação de citocinas	Muito comum	260 (76,7%)	5 (1,5%)
	Hipogamaglobulinemia ⁸	Muito comum	227 (67,0%)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Muito comum	76 (22,4%)	4 (1,2%)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia ⁹	Muito comum	69 (20,4%)	2 (0,6%)
	Neuropatia sensorial ¹⁰	Muito comum	58 (17,1%)	0
	Disfunção motora ¹¹	Muito comum	43 (12,7%)	2 (0,6%)
	Tontura*	Muito comum	42 (12,4%)	8 (2,4%)
	Encefalopatia ¹²	Muito comum	36 (10,6%)	0
	Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes*	Comum	26 (9,8%)	6 (2,3%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse ¹³	Muito comum	78 (23,0%)	0
	Dor Oral ¹⁴	Muito comum	42 (12,4%)	0
	Dispneia**	Muito comum	39 (11,5%)	5 (1,5%)
Distúrbios gastrointestinais	Disgeusia ¹⁵	Muito comum	245 (72,3%)	0
	Boca Seca‡	Muito comum	122 (36,0%)	0
	Diarreia	Muito comum	84 (24,8%)	4 (1,2%)
	Disfagia	Muito comum	82 (24,2%)	3 (0,9%)
	Estomatite ¹⁶	Muito comum	67 (19,8%)	4 (1,2%)
	Náusea	Muito comum	64 (18,9%)	0
	Constipação	Muito comum	61 (18,0%)	0
	Dor abdominal*	Muito comum	35 (10,3%)	1 (0,3%)
Vômito	Muito comum	34 (10,0%)	2 (0,6%)	
	Distúrbio ungueal ¹⁷	Muito comum	191 (56,3%)	0

Classe de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Categorias de Frequência	N = 339	
			Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Distúrbio cutâneo ¹⁸	Muito comum	145 (42,8%)	1 (0,3%)
	Erupção cutânea ¹⁹	Muito comum	132 (38,9%)	12 (3,5%)
	Xerose ²⁰	Muito comum	109 (32,2%)	0
	Prurido	Muito comum	79 (23,3%)	1 (0,3%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética*	Muito comum	164 (48,4%)	12 (3,5%)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Fadiga ²¹	Muito comum	147 (43,4%)	12 (3,5%)
	Pirexia ²²	Muito comum	113 (33,3%)	6 (1,8%)
	Dor*	Muito comum	76 (22,4%)	7 (2,1%)
	Edema ²³	Muito comum	59 (17,4%)	0
	Reação no local da injeção ²⁴	Muito comum	45 (13,3%)	0
Investigações	Redução de peso	Muito comum	134 (39,5%)	11 (3,2%)

Os eventos adversos são codificados usando o MedDRA, Versão 25.0.

* Com base no termo agrupado

Contém resultado fatal

Observação: O resultado de saída inclui o diagnóstico de SLC e ICANS; os sintomas de SLC ou ICANS são excluídos.

Observação: ICANS só foram coletadas para a Fase 2. O denominador é baseado no número de participantes na Fase 2 (N = 265).

- ¹ Infecção do trato respiratório superior: bronquiolite, bronquite, nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório, infecção bacteriana do trato respiratório, rinite, infecção por rinovírus, sinusite, amidalite, infecção do trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior.
- ² COVID-19: COVID-19 assintomática, COVID-19, pneumonia por COVID-19, infecção por corona vírus e síndrome inflamatória multissistêmica.
- ³ Infecção bacteriana: infecção por *campylobacter*, carbúnculo, celulite, infecção por *citrobacter*, colite por *Clostridium difficile*, infecção por *Clostridium difficile*, cistite por *Escherichia*, cistite por *Klebsiella*, diverticulite, pielonefrite por *Escherichia*, foliculite, gastroenterite por *Escherichia coli*, gastrite por *helicobacter*, erliquiose humana, impetigo, sepse por *klebsiella*, infecção por *moraxella*, otite média aguda, queratólise puntata, bacteremia por *pseudomona*, piúria, febre recorrente, abscesso renal, infecção cutânea, infecção estafilocócica, abscesso dentário, infecção dentária, infecção enterocócica do trato urinário e infecção do trato urinário por *pseudomonas*.
- ⁴ Infecção fúngica: *tinea corporis*, infecção por *candida*, infecção fúngica de ouvido, infecção fúngica dos pés, infecção fúngica, infecção cutânea fúngica, candidíase genital, candidíase esofágica, onicomicose, candidíase oral, infecção oral fúngica, candidíase orofaríngea, *tinea pedis*, candidíase vulvovaginal e infecção micótica vulvovaginal.

- 5 Pneumonia: pneumonia e Pneumonia estreptocócica.
- 6 Infecção viral: conjuntivite viral, infecção disseminada pelo vírus *varicella zoster*, gastroenterite viral, infecção por HCoV-HKU1, herpes oftálmica, influenza, infecção por metapneumovírus, infecção por norovírus, infecção pelo vírus parainfluenza, bronquiolite pelo vírus sincicial respiratório, infecção pelo vírus sincicial respiratório, retinite viral e infecção viral.
- 7 Sepsis: bacteremia, bacteremia por *Enterobacter*, sepsis por *Escherichia*, sepsis fúngica, sepsis pneumocócica, sepsis por *Salmonella*, sepsis, choque séptico, bacteremia estafilocócica, sepsis estafilocócica e bacteremia estreptocócica.
- 8 Hipogamaglobulinemia: hipogamaglobulinemia e/ou indivíduos com níveis laboratoriais de IgG inferiores a 500mg/dL após o tratamento com talquetamabe.
- 9 Cefaleia: cefaleia, enxaqueca, cefaleia devido ao procedimento e cefaleia tensional.
- 10 Neuropatia sensorial: disestesia, hiperestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuropatia imunomediada, neuralgia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia, ciática e neuroite vestibular.
- 11 Disfunção motora: disartria, disgrafia, dismetria, disфонia, distúrbios da marcha, atrofia muscular, espasmos musculares, fraqueza muscular e tremor.
- 12 Encefalopatia: agitação, amnésia, afasia, bradifrenia, estado de confusão, delírio, desorientação, distúrbio de atenção, encefalopatia, alucinação, letargia, comprometimento da memória, agitação, distúrbio do sono e sonolência.
- 13 Tosse: tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.
- 14 Dor oral: dor orofaríngea
- 15 Disgeusia: ageusia, disgeusia, hipogeusia e distúrbio do paladar.
- 16 Estomatite: queilite, glossite, glossodinia, ulceração da boca, desconforto oral, eritema da mucosa oral, dor oral, estomatite, inchaço da língua, desconforto da língua, eritema da língua, edema da língua e ulceração da língua.
- 17 Distúrbio ungueal: coiloníquia, distúrbio do leito ungueal, fissura da cutícula, descoloração da unha, distúrbio ungueal, distrofia ungueal, hipertrofia ungueal, *pitting* ungueal, estriamento ungueal, toxicidade ungueal, onicoclasia, onicólise e onicomadese.
- 18 Distúrbio cutâneo: síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, queratoderma palmoplantar, descoloração da pele, esfoliação da pele e fissuras cutâneas.
- 19 Erupção cutânea: dermatite, dermatite acneiforme, dermatite de contato, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizada, eritema, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular e dermatite de estase.
- 20 Xerose: olho seco, pele seca e xerose.
- 21 Fadiga: astenia, fadiga e mal-estar.
- 22 Pirexia: pirexia e febre associada ao tumor.
- 23 Edema: edema facial, retenção de fluido, edema da gengiva, hipervolemia, inchaço articular, inchaço nos lábios, edema, edema periférico, edema periorbital, edema periférico e inchaço.
- 24 Reação no local da injeção: desconforto no local da injeção, eritema no local da injeção, hemorragia no local da injeção, inflamação no local da injeção, irritação no local da injeção, placa no local da injeção, prurido no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção e reação no local da injeção.

A Tabela 16 resume as anormalidades laboratoriais selecionadas do estudo MonumentAL-1.

Tabela 16 - Anormalidades laboratoriais frequentes ($\geq 30\%$), que pioraram nos pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam Talvey® no estudo MonumentAL-1

Anormalidade laboratorial	Talvey® (N=339) ¹	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Contagem de linfócitos diminuída	90	79,4
Glóbulos brancos diminuídos	76,1	36,3
Hemoglobina diminuída	69,0	31,6
Contagem de neutrófilos diminuída	68,1	35,4
Contagem de plaquetas diminuída	62,8	22,7
Química		
Albumina diminuída	66	2,1
Fosfatase alcalina aumentada	51,6	1,5
Fosfato diminuído	45,7	13,3
Gama-glutamil transferase aumentada	39,5	7,4
Alanina aminotransferase aumentada	36,6	3,2
Potássio diminuído	33,3	5,3
Sódio diminuído	32,2	5,9
Aspartato aminotransferase aumentado	35,7	3,5

¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 326 a 338 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Os graus de toxicidade de laboratório são derivados com base no NCI CTCAE (Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos) Versão 4.03.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de liberação de citocinas

No estudo MonumentAL-1 (N = 339), SLC foi relatada em 77% dos pacientes após o tratamento com **Talvey®**. A maioria dos eventos de SLC foi de Grau 1 ou Grau 2, e 1,5% dos eventos de SLC foi de Grau 3. Trinta e um por cento (31%) dos pacientes apresentaram mais de um evento de SLC. A maioria dos pacientes apresentou os eventos de SLC após a dose para escalonamento de 0,01 mg/kg (29%), de 0,06 mg/kg (44%), de 0,3 mg/kg (a cada duas semanas – 33% ou a dose de tratamento inicial [0,4 mg/kg (30%) ou 0,8 mg/kg (12%)]. Menos de 4% dos eventos de SLC ocorreram a partir da semana 5, sendo todos de Grau 1.

A mediana de tempo até o início da SLC foi de 27 horas desde a última dose, 92% dos eventos ocorreram dentro de 48 horas desde a última dose e a duração mediana foi de 17 horas. Tocilizumabe e corticosteroides foram utilizados para tratar 39% e 5% dos eventos de SLC, respectivamente.

Os sinais e sintomas clínicos da SLC podem incluir, entre outros, pirexia (75,2%), hipotensão (14,7%), calafrios (11,8%), hipóxia (7,1%), cefaleia (4,7%) e taquicardia (5,0%). Complicações potencialmente fatais da SLC podem incluir disfunção cardíaca, síndrome do desconforto respiratório agudo, toxicidade neurológica, insuficiência renal e/ou hepática e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Toxicidades neurológicas, incluindo Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras imunes (ICANS)

No estudo MonumentAL-1 (N=339), toxicidades neurológicas foram relatadas em 29% dos pacientes que receberam **Talvey**[®]. Eventos de toxicidade neurológica foram de Grau 1 (17%), Grau 2 (10%), Grau 3 (2,4%) ou Grau 4 (0,3%). A toxicidade neurológica mais frequente relatada foi cefaleia (9%).

No estudo MonumentAL-1 (N = 265), ICANS foram relatadas em 10% (n = 26) dos pacientes que receberam **Talvey**[®]. A maioria dos eventos de toxicidade neurológica foi de Grau 1 ou Grau 2, com eventos de Grau 3 e 4 ocorrendo em 2,3% dos pacientes. As ICANS mais frequentemente relatadas foram estado de confusão (4,2%), desorientação (1,9%) e sonolência (1,9%). Sessenta e oito por cento (68%) foram concomitantes à SLC (durante ou dentro de 7 dias da resolução da SLC). Três por cento (3%) dos participantes do estudo apresentaram mais de um evento relacionado a ICANS. A maioria dos participantes do estudo apresentou ICANS durante a fase de escalonamento após a dose de 0,01 mg/kg, a dose de 0,06 mg/kg ou a dose de tratamento inicial (0,4 mg/kg e 0,8 mg/kg) (3% cada). A mediana de tempo até o início da neurotoxicidade foi de 31 horas desde a última dose, 68% dos eventos começaram dentro de 48 horas desde a última dose e a duração mediana foi de 11 horas.

Além disso, um evento fatal foi relatado no MonumentAL-1 relacionado a ICANS após a administração de **Talvey**[®].

Infecções graves

No estudo MonumentAL-1 (N = 339), infecções de Grau 3 ou Grau 4 ocorreram em 19% dos pacientes e infecções fatais ocorreram em 1,5% dos pacientes após a administração de **Talvey**[®].

Reações cutâneas

No estudo MonumentAL-1 (N = 339), a maioria dos casos de erupção cutânea foi de Grau 1 ou 2, com eventos de Grau 3 ocorrendo em 3,5% dos pacientes. O tempo até o início mediano para erupção cutânea foi de 22 dias.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora os estudos tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

A dose máxima tolerada de talquetamabe não foi determinada. Em estudos clínicos, foram administradas doses de até 1,2 mg/kg uma vez a cada duas semanas, e 1,6 mg/kg por mês.

Tratamento

No caso de uma superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3441

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº. 57.130

Registrado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon Manufacturing Services

Greenville – EUA

Embalado por (embalagem secundária):

AndersonBrecon Inc

Rockford - EUA

OU

Janssen Pharmaceutica NV

Beerse - Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/03/2024.



CCDS 2312

VPS TV 3.0

#NAME?	HISTÓRICO DE BULAS 									
Produto	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Talvey (talquetambe)	22/12/2023	1465384/23-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2023	0100630/23-4	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	22/12/2023	VP: Todos VPS: Todos	VP TV 1.0/VPS TV 1.0	2 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,0 ML
Talvey (talquetambe)	21/01/2024	0077242/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/01/2024	0077242/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/01/2024	VP: 4, 8 VPS: 2, 3, 8 e 9	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	2 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,0 ML
Talvey (talquetambe)	xx/xx/xxxx	xxxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2024	0360290/24-7	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	22/03/2024	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	2 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,0 ML