

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

TALVEY 2 mg/ml solução injetável
TALVEY 40 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TALVEY 2 mg/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis de 1,5 ml contém 3 mg de talquetamab (2 mg/ml).

TALVEY 40 mg/ml solução injetável

Um frasco para injetáveis de 1 ml contém 40 mg de talquetamab (40 mg/ml).

Talquetamab é um anticorpo biespecífico humanizado da prolina, alanina, alanina da imunoglobulina g4 (IgG4-PAA), dirigido contra os recetores acoplados à proteína G da família C, grupo 5, membro D (GPCR5D) e os recetores CD3, produzido em células de ovário do hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é incolor a amarelo claro, com pH de 5,2 e osmolalidade de 287-290 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TALVEY é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante a última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com TALVEY deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento do mieloma múltiplo.

TALVEY deve ser administrado por um profissional de saúde com pessoal médico adequadamente formado e equipamento médico apropriado para gerir reações graves, incluindo a síndrome de libertação de citocinas (SLC) e toxicidade neurológica, incluindo a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS).

Posologia

Devem ser administrados medicamentos pré-tratamento antes de cada dose de TALVEY durante a fase de escalonamento (ver abaixo).

TALVEY deve ser administrado por via subcutânea num esquema posológico semanal ou quinzenal (a cada 2 semanas) de acordo com a Tabela 1. Os doentes que recebem talquetamab de acordo com o esquema posológico semanal de 0,4 mg/kg e que obtiveram uma resposta clínica adequada confirmada em pelo menos duas avaliações consecutivas da doença podem ser considerados para mudar para o esquema posológico quinzenal de 0,8 mg/kg.

Tabela 1: Dose de TALVEY recomendada

Esquema posológico	Fase	Dia	Dose de TALVEY ^a
Esquema posológico semanal	Fase de escalonamento	Dia 1	0,01 mg/kg
		Dia 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dia 5 ^b	0,4 mg/kg
	Fase de tratamento	Depois uma vez por semana ^c	0,4 mg/kg
Esquema posológico quinzenal (a cada 2 semanas)	Fase de 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
	Fase de tratamento	Depois, uma vez a cada 2 semanas ^c	0,8 mg/kg

^a Baseada no peso corporal real e administrada por via subcutânea.

^b A dose pode ser administrada entre 2 a 4 dias após a dose anterior e pode ser administrada até 7 dias após a dose anterior para permitir a resolução de reações adversas.

^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).

Os doentes devem ser instruídos a permanecer nas proximidades de um estabelecimento de saúde e monitorizados durante 48 horas após a administração de todas as doses da fase de escalonamento de TALVEY para detetar sinais e sintomas de SLC e ICANS (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

Os doentes devem ser tratados com TALVEY até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Pré-tratamento

Os seguintes medicamentos de pré-tratamento têm de ser administrados 1 a 3 horas antes de cada dose de TALVEY durante a fase de escalonamento para reduzir o risco de SLC (ver secção 4.4).

- Corticosteroides (dexametasona 16 mg ou equivalente por via oral ou intravenosa)
- Anti-histamínicos (difenidramina 50 mg ou equivalente por via oral ou intravenosa)
- Antipiréticos (paracetamol 650 mg a 1000 mg ou equivalente por via oral ou intravenosa)

Os medicamentos de pré-tratamento devem ser administrados antes das doses subsequentes para os doentes que repetem doses na fase de escalonamento de TALVEY devido a atrasos nas doses (ver Tabela 2) ou para os doentes que apresentaram SLC (ver Tabela 3).

Prevenção de infeção

Antes de iniciar o tratamento com TALVEY, deve ser considerada a profilaxia para a prevenção de infeções, de acordo com as orientações institucionais locais.

Atrasos das doses

Se existir um atraso com uma dose de TALVEY, a terapêutica deve ser reiniciada com base nas recomendações da Tabela 2, e a dosagem semanal ou quinzenal deve ser retomada em conformidade (ver Posologia acima). Os medicamentos de pré-tratamento devem ser administrados antes do reinício da dose de TALVEY e os doentes devem ser monitorizados em conformidade (ver secção 4.2).

Tabela 2: Recomendações sobre como reiniciar TALVEY após atraso da dose

Esquema posológico	Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Recomendação de TALVEY*
Esquema posológico semanal	0,01 mg/kg	Mais de 7 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 a 28 dias	Repetir 0,06 mg/kg
		Mais de 28 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 a 35 dias	Repetir 0,4 mg/kg
		36 a 56 dias	Reiniciar com 0,06 mg/kg
		Mais de 56 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg
Esquema posológico quinzenal (a cada 2 semanas)	0,01 mg/kg	Mais de 7 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg
	0,06 mg/kg	8 a 28 dias	Repetir 0,06 mg/kg
		Mais de 28 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg
	0,4 mg/kg	8 a 35 dias	Repetir 0,4 mg/kg
		36 a 56 dias	Reiniciar com 0,06 mg/kg
		Mais de 56 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg
	0,8 mg/kg	14 a 35 dias	Repetir 0,8 mg/kg
		36 a 56 dias	Reiniciar com 0,4 mg/kg
		Mais de 56 dias	Reiniciar com 0,01 mg/kg

* Administrar os medicamentos de pré-tratamento antes de reiniciar TALVEY. Após reiniciar TALVEY, retomar a dosagem semanal ou quinzenal (a cada 2 semanas) em conformidade (ver secção 4.2).

Modificações de dose por reações adversas

Podem ser necessários atrasos nas doses para gerir as toxicidades relacionadas com TALVEY (ver secção 4.4). Consultar a Tabela 2 para obter recomendações sobre como reiniciar TALVEY após um atraso de dose.

Consultar as Tabelas 3 e 4 para obter as ações recomendadas para a gestão da SLC e da ICANS.

Consultar a Tabela 6 para obter as modificações recomendadas de dose para outras reações adversas.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Outras causas de febre, hipoxia e hipotensão devem ser avaliadas e tratadas. Se houver suspeita de SLC, o TALVEY deve ser interrompido até à resolução da SLC, que deve ser gerida de acordo com as recomendações da Tabela 3. Deve ser administrada terapêutica de suporte para a SLC, que pode incluir cuidados intensivos para a SLC grave ou potencialmente fatal. Devem ser considerados testes laboratoriais para monitorizar coagulação intravascular disseminada (CID), parâmetros hematológicos, bem como função pulmonar, cardíaca, renal e hepática.

Tabela 3: Recomendações para a gestão da SLC

Grau de SLC ^a	Ações com TALVEY	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grau 1 Temperatura ≥ 38 °C ^d	Interromper o TALVEY até à resolução da SLC. Administrar o medicamento de pré-tratamento antes da dose seguinte de TALVEY.	Pode ser considerado.	Não aplicável

<p>Grau 2</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C^d com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão que responde a fluidos e não necessita de vasopressores, ou • Necessidade de oxigénio com cânula nasal de baixo fluxo^e ou de fluxo livre. 	<p>Interromper o TALVEY até à resolução da SLC.</p> <p>Administrar medicamentos de pré-tratamento antes da dose seguinte de TALVEY.</p> <p>Monitorizar o doente durante 48 horas após a dose seguinte de TALVEY. Instruir os doentes a permanecerem próximo de um estabelecimento de saúde durante a monitorização.</p>	<p>Administrar tocilizumab^c 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg).</p> <p>Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento do oxigénio suplementar.</p> <p>Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Se não existirem melhorias ao fim de 24 horas do início de tocilizumab, administrar metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa, duas vezes por dia, ou dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas.</p> <p>Continuar a utilização do corticosteroide até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente ao longo de um período de 3 dias.</p>
<p>Grau 3</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C^d com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão com necessidade de um vasopressor com ou sem vasopressina, ou • Necessidade de oxigénio com cânula nasal de alto fluxo^e, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara Venturi. 	<p><u>Duração < 48 horas</u></p> <p>De acordo com o grau 2.</p> <p><u>Recorrente ou Duração ≥ 48 horas</u></p> <p>Descontinuar permanentemente TALVEY.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg).</p> <p>Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento do oxigénio suplementar.</p> <p>Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Se não existirem melhorias, administrar metilprednisolona 1 mg/kg por via intravenosa duas vezes por dia, ou dexametasona (p. ex., 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas).</p> <p>Continuar a utilização do corticosteroide até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente ao longo de um período de 3 dias.</p>
<p>Grau 4</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C^d com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina), ou • necessidade de oxigénio de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua das vias respiratórias [CPAP], pressão positiva das vias respiratórias de dois níveis [BiPAP], entubação e ventilação mecânica). 	<p>Descontinuar permanentemente TALVEY.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 1 hora (não exceder 800 mg).</p> <p>Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não houver resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento do oxigénio suplementar.</p> <p>Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses.</p>	<p>Conforme descrito acima ou administrar metilprednisolona 1000 mg por via intravenosa, por dia, durante 3 dias segundo o critério do médico.</p> <p>Se não existirem melhorias ou o estado se agravar, considerar imunossuppressores alternativos.^c</p>

- ^a Com base na classificação da ASTCT para SLC (Lee et al 2019).
- ^b Consultar a informação de prescrição de tocilizumab para mais detalhes.
- ^c Tratar a SLC sem resposta de acordo com as orientações institucionais.
- ^d Atribuído à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipoxia, uma vez que pode estar mascarada por intervenções tais como antipiréticos ou terapêutica com anticitocinas (p. ex., tocilizumab ou corticosteroides).
- ^e A cânula nasal de baixo fluxo é ≤ 6 l/min e a cânula nasal de alto fluxo é > 6 l/min.

Toxicidade neurológica, incluindo ICANS

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, TALVEY deve ser interrompido e deve ser considerada a avaliação neurológica. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Deve ser prestada terapêutica de suporte, que pode incluir cuidados intensivos para a ICANS grave ou potencialmente fatal (ver secção 4.4). As recomendações de gestão para a ICANS estão resumidas na Tabela 4.

Tabela 4: Recomendações para a gestão da ICANS

Grau da ICANS^{a, b}	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 1 Pontuação ICE ^c 7-9 ou diminuição do nível de consciência ^d : desperta espontaneamente.	Gestão da SLC segundo a Tabela 3. Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta e avaliação neurológica, segundo o critério médico.	Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta e avaliação neurológica, segundo o critério médico.
	Interromper TALVEY até à resolução da ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.	
Grau 2 Pontuação ICE ^c 3-6 ou diminuição do nível de consciência ^d : desperta ao som da voz.	Administrar tocilizumab segundo a Tabela 3 para a gestão da SLC. Se não existirem melhorias após o início de tocilizumab, administrar dexametasona ^e 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas, se não estiver já a tomar outros corticosteroides. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.	Administrar dexametasona ^e 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.
	Interromper TALVEY até à resolução da ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar uma consulta de neurologia e outros especialistas para uma avaliação mais aprofundada, conforme necessário. Monitorizar o doente durante 48 horas após a dose seguinte de TALVEY. Instruir os doentes a permanecerem próximo de um estabelecimento de saúde durante a monitorização.	

<p>Grau 3</p> <p>Pontuação ICE^c 0-2 (Se a pontuação ICE for 0, mas for possível despertar o doente (p. ex., desperto com afasia global) e for capaz de efetuar a avaliação)</p> <p>ou diminuição do nível de consciência^d: desperta apenas 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 não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvam com intervenção, <p>ou pressão intracraniana elevada: edema focal/local na imagiologia neurológica^d.</p>	<p>Administrar tocilizumab segundo a Tabela 3 para a gestão da SLC.</p> <p>Administrar dexametasona^e 10 mg por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.</p>	<p>Administrar dexametasona^e 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.</p>
<p>Grau 4</p> <p>Pontuação ICE^c 0 (Não é possível despertar o doente e este não é capaz de realizar a avaliação ICE)</p> <p>ou diminuição do nível de consciência^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> não é possível despertar o doente ou necessita de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar ou letargia ou coma, <p>ou convulsões^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos), ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha basal entre as mesmas, <p>ou alterações motoras^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, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> edema cerebral difuso na imagiologia neurológica ou 	<p>Administrar tocilizumab segundo a Tabela 3 para a gestão da SLC.</p> <p>Administrar dexametasona^e 10 mg por via intravenosa e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.</p> <p>Alternativamente, considerar a administração de metilprednisolona 1000 mg por dia por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab, e continuar metilprednisolona 1000 mg por dia por via intravenosa durante 2 ou mais dias.</p>	<p>Administrar dexametasona^e 10 mg por via intravenosa e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até à resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente.</p> <p>Alternativamente, considerar a administração de metilprednisolona 1000 mg por dia por via intravenosa durante 3 dias; se melhorar, gerir conforme descrito acima.</p>
	<p>Descontinuar permanentemente TALVEY.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar uma consulta de neurologia e outros especialistas para uma avaliação mais aprofundada, conforme necessário.</p> <p>Em caso de pressão intracraniana elevada/edema cerebral, consultar as orientações institucionais locais para a gestão.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • postura descerebrada ou descorticada ou • paralisia do nervo craniano VI ou • papiloedema ou • tríade de Cushing. 	
--	--

^a A gestão é determinada pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.

^b Classificação da ASTCT 2019 para ICANS.

^c Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação ICE (Encefalopatia associada a células imunes efectoras), avaliar: **Orientação** (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); **Nomes** (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); **Seguir instruções** (p. ex., "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e deite a língua de fora" = 1 ponto); **Escrita** (capacidade para escrever uma frase padrão = 1 ponto); e **Atenção** (contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (ICANS de grau 4) = 0 pontos.

^d Não atribuível a qualquer outra causa.

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

Tabela 5: Recomendações para a gestão da toxicidade neurológica (excluindo ICANS)

Reação adversa	Gravidade ^a	Ações
Toxicidade neurológica ^a (excluindo ICANS)	Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até à resolução ou estabilização dos sintomas de toxicidade neurológica.^b
	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até à melhoria dos sintomas de toxicidade neurológica para Grau 1 ou inferior.^b • Prestar terapêutica de suporte.
	Grau 3 (Primeira ocorrência)	
	Grau 3 (Recorrente)	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente TALVEY. • Prestar terapêutica de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.
Grau 4		

^a Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI CTCAE), Versão 4.03.

^b Consultar a Tabela 2 para obter recomendações sobre como reiniciar TALVEY após atrasos de dose.

Outras reações adversas

As modificações recomendadas da dose para outras reações adversas são fornecidas na Tabela 6.

Tabela 6: Modificações recomendadas da dose para outras reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificação de dose
Infeções graves (ver secção 4.4)	Todos os graus	<ul style="list-style-type: none"> • Não administrar o esquema posológico de escalonamento de TALVEY em doentes com infeção ativa. • Interromper TALVEY na fase de escalonamento até à resolução da infeção.
	Grau 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY durante a fase de tratamento até a infeção melhorar para Grau 2 ou inferior.
Citopenias (ver secção 4.4)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até a contagem absoluta de neutrófilos ser de $0,5 \times 10^9/l$ ou superior.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até a contagem absoluta de neutrófilos ser de $1,0 \times 10^9/l$ ou superior e a febre desaparecer.
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até a hemoglobina ser de 8 g/dl ou superior.
	Contagem de plaquetas inferior a $25\ 000/\mu l$ Contagem de plaquetas entre $25\ 000/\mu l$ e $50\ 000/\mu l$ com hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até a contagem de plaquetas ser de $25\ 000/\mu l$ ou superior e sem evidência de hemorragia.

Toxicidade oral, incluindo perda de peso (ver secção 4.4)	Toxicidade que não responde aos cuidados de suporte	Interromper TALVEY até à estabilização ou melhoria e considerar o reinício com um esquema modificado da seguinte forma: <ul style="list-style-type: none"> • Se a dose atual for de 0,4 mg/kg por semana, mudar para 0,4 mg/kg a cada duas semanas • Se a dose atual for de 0,8 mg/kg a cada duas semanas, mudar para 0,8 mg/kg a cada quatro semanas
Reações cutâneas, incluindo anomalias das unhas (ver secção 4.4)	Grau 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até que a reação adversa melhore para Grau 1 ou para o valor da linha basal.
Outras reações adversas não hematológicas ^a (ver secção 4.8)	Grau 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper TALVEY até que a reação adversa melhore para Grau 1 ou para o valor da linha basal.

^a Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE), Versão 4.03.

Populações especiais

População pediátrica

Não existe utilização relevante de TALVEY na população pediátrica no tratamento de mieloma múltiplo.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2). Os dados disponíveis em doentes com compromisso hepático moderado e grave são limitados ou inexistentes.

Modo de administração

TALVEY é para utilização por via subcutânea.

O volume necessário de TALVEY deve ser injetado no tecido subcutâneo do abdómen (local de injeção preferencial). Em alternativa, TALVEY pode ser injetado no tecido subcutâneo noutros locais (p. ex., na coxa). Se forem necessárias várias injeções, as injeções de TALVEY devem ter pelo menos 2 cm de distância.

TALVEY não deve ser injetado em tatuagens ou cicatrizes ou áreas onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível, dura ou não intacta.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A SLC, incluindo reações potencialmente fatais ou fatais, pode ocorrer em doentes que recebem TALVEY (ver secção 4.8). Os sintomas e sinais clínicos da SLC podem incluir, entre outros, pirexia, hipotensão, arrepios, hipoxia, cefaleias, taquicardia e transaminases elevadas. As 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 (CID).

A terapêutica com TALVEY deve ser iniciada com doses de escalonamento e os medicamentos de pré-tratamento (corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos) devem ser administrados antes de cada dose de TALVEY durante a fase de escalonamento para reduzir o risco da SLC. Os doentes devem ser monitorizados após a administração em conformidade. Nos doentes que desenvolvem SLC após a dose anterior, os medicamentos de pré-tratamento devem ser administrados antes da dose seguinte de TALVEY (ver secção 4.2).

Os indivíduos que manifestaram SLC de Grau 3 ou superior com qualquer terapêutica anterior de redirecionamento de células T foram excluídos dos estudos clínicos. Não se pode excluir que a SLC grave anterior com terapêutica com células T de recetor antigénico quimérico (CAR) ou outros T-Cell engagers possa ter impacto na segurança de TALVEY. Os potenciais benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados em relação ao risco de acontecimentos neurológicos, e deve ser exercida uma maior precaução ao administrar TALVEY a estes doentes.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato caso surjam sinais ou sintomas de SLC. Ao primeiro sinal de SLC, os doentes devem ser imediatamente avaliados relativamente à necessidade de serem hospitalizados e o tratamento com cuidados de suporte, tocilizumab e/ou corticosteroides deve ser instituído, com base na gravidade. A utilização de fatores de crescimento mieloide, especialmente o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF), deve ser evitada durante a SLC. TALVEY deve ser interrompido até a SLC desaparecer (ver secção 4.2).

Toxicidade neurológica, incluindo ICANS

Ocorreram toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais, incluindo ICANS, após o tratamento com TALVEY (ver secção 4.8).

Verificou-se a ocorrência de ICANS, incluindo reações fatais, após o tratamento com TALVEY. O aparecimento da ICANS pode ser concomitante com SLC, ocorrer após a resolução da SLC ou na ausência de SLC. Os sinais e sintomas clínicos da ICANS podem incluir, entre outros, estado confusional, diminuição do nível de consciência, desorientação, sonolência, letargia e bradifrenia.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidades neurológicas e devem ser tratados imediatamente. Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico caso surjam sinais ou sintomas de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS. Ao primeiro sinal de toxicidades neurológicas, incluindo ICANS, o doente deve ser imediatamente avaliado e devem ser prestados cuidados de suporte com base na gravidade. Os doentes que apresentam ICANS de Grau 2 ou superior devem ser instruídos para permanecerem na proximidade de um estabelecimento de saúde e monitorizados quanto a sinais e sintomas durante 48 horas após a dose seguinte de TALVEY.

Para a ICANS e outras toxicidades neurológicas, TALVEY deve ser interrompido ou descontinuado com base na gravidade e as recomendações de gestão devem ser seguidas conforme indicado na Tabela 4 (ver secção 4.2).

Não existem dados sobre a utilização de talquetamab em doentes com envolvimento do SNC devido a mieloma ou outras patologias clinicamente relevantes do SNC como resultado da sua exclusão do estudo devido ao risco potencial de ICANS.

Devido ao potencial para ICANS, os doentes devem ser instruídos para evitar conduzir ou operar máquinas durante a fase de escalonamento e durante 48 horas após a conclusão da fase de escalonamento e, em caso de novo aparecimento de quaisquer sintomas neurológicos, até à resolução dos sintomas (ver secção 4.7).

Gestão de toxicidades neurológicas

Ao primeiro sinal de toxicidade neurológica, incluindo ICANS, deve ser considerada a avaliação neurológica. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. TALVEY deve ser interrompido até a reação adversa se resolver (ver Tabela 4). Devem ser prestados cuidados intensivos e terapêutica de suporte para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais.

Toxicidade oral

As toxicidades orais, incluindo disgeusia, boca seca, disfagia e estomatite ocorrem muito frequentemente após o tratamento com TALVEY (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de toxicidade oral. Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico caso surjam sinais ou sintomas de toxicidade oral e devem ser prestados cuidados de suporte. Os cuidados de suporte podem incluir agentes estimulantes da secreção salivar, solução para lavagem da boca com esteroides ou consulta com um nutricionista. TALVEY deve ser interrompido ou deve ser considerada uma dose menos frequente (ver secção 4.2).

Com o tempo, pode ocorrer uma perda de peso significativa (ver secção 4.8). As alterações de peso devem ser monitorizadas regularmente durante a terapêutica. A perda de peso clinicamente significativa deve ser objeto de uma avaliação mais aprofundada. TALVEY deve ser interrompido ou deve ser considerada uma dose menos frequente (ver secção 4.2).

Infeções graves

Foram notificadas infeções graves, incluindo infeções potencialmente fatais ou fatais, em doentes que tomaram TALVEY (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes e durante o tratamento com TALVEY e tratados adequadamente. Os medicamentos antimicrobianos profiláticos devem ser administrados de acordo com as orientações locais. TALVEY não deve ser administrado em doentes com infeção grave ativa. TALVEY deve ser interrompido conforme indicado (ver secção 4.2). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção.

Hipogamaglobulinemia

Foi notificada hipogamaglobulinemia em doentes que receberam TALVEY (ver secção 4.8). Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorizados durante o tratamento com TALVEY. A terapêutica com imunoglobulinas intravenosa ou subcutânea foi utilizada para tratar doentes com hipogamaglobulinemia. Os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações institucionais locais, incluindo precauções relativas a infeção, profilaxia antibiótica ou antiviral e administração de imunoglobulina de substituição.

Citopenias

Foram observadas neutropenia de Grau 3 ou 4, neutropenia febril e trombocitopenia emergentes do tratamento em doentes que receberam TALVEY. A maioria das citopenias ocorreu durante as primeiras 8 a 10 semanas. As contagens sanguíneas completas devem ser monitorizadas na linha de base e periodicamente durante o tratamento. Devem ser prestados cuidados de suporte de acordo com as orientações institucionais locais.

Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados para detetar sinais de infeção. TALVEY deve ser interrompido conforme necessário (ver secção 4.2).

Reações cutâneas

TALVEY pode causar reações cutâneas, incluindo erupção cutânea, erupção maculopapular, eritema, erupção eritematosa, bem como anomalias das unhas (ver secção 4.8). As reações cutâneas, incluindo a progressão da erupção cutânea, devem ser monitorizadas para uma intervenção precoce e tratamento com corticosteroides. Para erupções cutâneas de Grau 3 ou superior, ou agravamento de erupções cutâneas de Grau 1 ou 2, devem também ser administrados esteroides orais. No caso de reações cutâneas não exantemáticas, pode ser considerada a modificação da dose (ver Tabela 6).

No caso de reações cutâneas e anomalias das unhas, TALVEY deve ser interrompido com base na gravidade e devem ser seguidas as orientações institucionais (ver secção 4.2).

Vacinas

A resposta imunitária às vacinas pode ser reduzida quando se toma TALVEY. A segurança da imunização com vacinas de vírus vivos durante ou após o tratamento com TALVEY não foi estudada. A vacinação com vacinas de vírus vivos não é recomendada durante pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento, durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o tratamento.

Para uma exposição inesperada durante a gravidez, ver secção 4.6.

Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com TALVEY. As mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 3 meses após a última dose de TALVEY (ver secção 4.6).

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O talquetamab provoca a libertação de citocinas (ver secção 5.1) que podem suprimir a atividade das enzimas do citocromo P450 (CYP), resultando potencialmente num aumento da exposição dos substratos do CYP. Espera-se que o maior risco de interação medicamentosa ocorra desde o início da fase de escalonamento com talquetamab até 9 dias após a primeira dose de tratamento e durante e após a SLC (ver secção 4.4). Monitorizar a toxicidade ou as concentrações de medicamentos que são substratos de CYP (p. ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6), em que alterações mínimas da concentração podem conduzir a reações adversas graves. A dose de medicamentos concomitantes com substrato CYP (p. ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6) deve ser ajustada conforme necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos em mulheres

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com TALVEY.

As mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 3 meses após a última dose de TALVEY.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de TALVEY em mulheres grávidas nem dados sobre animais para avaliar o risco de TALVEY na gravidez. A IgG humana é conhecida por atravessar a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Portanto, o talquetamab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Os efeitos de TALVEY no feto em desenvolvimento são desconhecidos. TALVEY não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Se TALVEY for tomado durante a gravidez, pode esperar-se uma resposta imunitária reduzida às vacinas nos recém-nascidos. Consequentemente, a vacinação de recém-nascidos com vacinas vivas, como a vacina BCG, deve ser adiada até às 4 semanas.

Amamentação

Desconhece-se se talquetamab é excretado no leite humano. Dado que o potencial de reações adversas graves em bebês amamentados é desconhecido relativamente a TALVEY, as doentes não devem amamentar durante o tratamento com TALVEY e durante pelo menos 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de talquetamab na fertilidade. Os efeitos de talquetamab na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TALVEY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial para ICANS, os doentes que recebem TALVEY correm o risco de diminuição do nível de consciência (ver secção 4.4). Os doentes devem ser instruídos para evitar conduzir ou operar máquinas durante a fase de escalonamento e durante 48 horas após a conclusão da fase de escalonamento (ver secção 4.2) e, em caso de novo aparecimento de quaisquer sintomas neurológicos, até à resolução dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram SLC (77%), disgeusia (72%), hipogamaglobulinemia (67%), anomalia das unhas (56%), dor musculoesquelética (48%), anemia (47%), afeção cutânea (43%), fadiga (43%), diminuição de peso (40%), erupção cutânea (39%), boca seca (36%), neutropenia (35%), pirexia (33%), xerose (32%), trombocitopenia (30%), infeção das vias respiratórias superiores (29%), linfopenia (27%), disfagia (24%), diarreia (25%), prurido (23%), tosse (23%), dor (22%), diminuição do apetite (22%) e cefaleia (20%).

As reações adversas graves notificadas nos doentes incluíram SLC (13%), pirexia (5%), ICANS (3,8%), sépsis (3,8%), COVID-19 (3,2%), infecção bacteriana (2,4%), pneumonia (2,4%), infecção viral (2,4%), neutropenia (2,1%) e dor (2,1%).

As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento foram ICANS (1,1%) e diminuição de peso (0,9%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de TALVEY foi avaliada em 339 doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, incluindo doentes tratados com TALVEY no regime de dosagem recomendado com ou sem terapêutica prévia de redirecionamento de células T no MonumentAL-1. A duração mediana do tratamento foi de 7,4 (intervalo: 0,0 a 32,9) meses.

A Tabela 7 resume as reações adversas notificadas em doentes que receberam TALVEY. Os dados de segurança de TALVEY foram também avaliados em toda a população tratada (N=501), não tendo sido identificadas reações adversas adicionais.

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com TALVEY no MonumentAL-1 (N = 339)

Classes de sistemas de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infeções e infestações			
Infeção bacteriana*	Muito frequentes	40 (12%)	11 (3,2%)
Infeção fúngica*	Muito frequentes	39 (12%)	1 (0,3%)
COVID-19*#	Muito frequentes	63 (19%)	10 (2,9%)
Infeção das vias respiratórias superiores*	Muito frequentes	98 (29%)	7 (2,1%)
Sépsis*#	Frequentes	15 (4,4%)	14 (4,1%)
Pneumonia*	Frequentes	23 (7%)	11 (3,2%)
Infeção viral*	Frequentes	23 (7%)	6 (1,8%)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia*	Muito frequentes	119 (35%)	103 (30%)
Anemia*	Muito frequentes	158 (47%)	99 (29%)
Trombocitopenia	Muito frequentes	101 (30%)	71 (21%)
Linfopenia	Muito frequentes	91 (27%)	83 (25%)
Leucopenia	Muito frequentes	62 (18%)	38 (11%)
Hemorragia ¹	Frequentes	27 (8%)	5 (1,5%)
Neutropenia febril	Frequentes	7 (2,1%)	7 (2,1%)
Doenças do sistema imunitário			
Síndrome de libertação de citocinas	Muito frequentes	260 (77%)	5 (1,5%)
Hipogamaglobulinemia ²	Muito frequentes	227 (67%)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite	Muito frequentes	76 (22%)	4 (1,2%)
Hipocalemia	Muito frequentes	55 (16%)	12 (3,5%)
Hipofosfatemia*	Muito frequentes	49 (15%)	21 (6%)
Hipomagnesemia	Muito frequentes	35 (11%)	0
Doenças do sistema nervoso			
Encefalopatia ³	Muito frequentes	36 (11%)	0
Cefaleia*	Muito frequentes	69 (20%)	2 (0,6%)
Disfunção motora ⁴	Muito frequentes	38 (11%)	2 (0,6%)
Tonturas*	Muito frequentes	42 (12%)	8 (2,4%)
Neuropatia sensorial ⁵	Muito frequentes	34 (10%)	0

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Tosse*	Muito frequentes	78 (23%)	0
Dispneia ^{6#}	Muito frequentes	39 (12%)	5 (1,5%)
Dor na boca*	Muito frequentes	42 (12%)	0
Doenças gastrointestinais			
Disgeusia ⁷	Muito frequentes	245 (72%)	0
Boca seca [‡]	Muito frequentes	122 (36%)	0
Disfagia	Muito frequentes	82 (24%)	3 (0,9%)
Diarreia	Muito frequentes	84 (25%)	4 (1,2%)
Estomatite ⁸	Muito frequentes	67 (20%)	4 (1,2%)
Náuseas	Muito frequentes	64 (19%)	0
Obstipação	Muito frequentes	61 (18%)	0
Dor abdominal*	Muito frequentes	35 (10%)	1 (0,3%)
Vômitos	Muito frequentes	34 (10%)	2 (0,6%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea*	Muito frequentes	132 (39%)	12 (3,5%)
Afeção cutânea*	Muito frequentes	145 (43%)	0
Xerose ⁹	Muito frequentes	109 (32%)	0
Prurido	Muito frequentes	79 (23%)	1 (0,3%)
Anomalia das unhas*	Muito frequentes	191 (56%)	0
Alopecia	Frequentes	30 (9%)	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Dor musculoesquelética*	Muito frequentes	164 (48%)	12 (3,5%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga*	Muito frequentes	147 (43%)	12 (3,5%)
Peso diminuído	Muito frequentes	134 (40%)	11 (3,2%)
Pirexia*	Muito frequentes	113 (33%)	6 (1,8%)
Dor*	Muito frequentes	76 (22%)	7 (2,1%)
Edema ¹⁰	Muito frequentes	59 (17%)	0
Reação no local de injeção ¹¹	Muito frequentes	45 (13%)	0
Arrepios	Muito frequentes	39 (12%)	1 (0,3%)
Exames complementares de diagnóstico			
Fibrinogénio diminuído	Muito frequentes	52 (15%)	12 (3,5%)
Tempo parcial de tromboplastina ativado prolongado	Muito frequentes	49 (15%)	0
Elevação das transaminases ¹²	Muito frequentes	48 (14%)	12 (3,5%)
INR aumentada	Muito frequentes	47 (14%)	1 (0,3%)
Gama-glutamiltransferase aumentada	Muito frequentes	36 (11%)	16 (4,7%)

As reações adversas são codificadas utilizando os termos MedDRA da versão 24.0.

‡ De acordo com os critérios CTCAE v4.03, o grau máximo de toxicidade para a disgeusia é 2 e o grau máximo de toxicidade para a boca seca é 3.

* Termo agrupado

Contém resultado(s) fatal(ais)

1 Hemorragia inclui: hemorragia da conjuntiva, epistaxe, hematoma, hematuria, hemorragia do trato gastrointestinal inferior, hemorragia periorbital, petéquias, hemorragia retal, hemorragia subdural e hemorragia vaginal.

2 Hipogamaglobulinemia inclui: hipogamaglobulinemia e/ou indivíduos com níveis laboratoriais de IgG inferiores a 500 mg/dl após o tratamento com talquetamab.

3 Encefalopatia inclui: agitação, amnésia, afasia, bradifrenia, estado confusional, delírio, desorientação, encefalopatia, alucinação, letargia, defeito de memória, inquietação, perturbação do sono e sonolência.

4 Disfunção motora inclui: disgrafia, disfonia, perturbação da marcha, espasmos musculares, fraqueza muscular e tremores.

5 Neuropatia sensorial inclui: disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, nevralgia, neuropatia sensorial periférica, ciática e neuronite vestibular.

6 Dispneia inclui: insuficiência respiratória aguda, dispneia, dispneia de esforço, insuficiência respiratória e taquipneia.

7 Disgeusia inclui: ageusia, disgeusia, hipogeusia e perturbação do paladar.

8 Estomatite inclui: queilite, glossite, glossodinia, ulceração da boca, desconforto oral, eritema da mucosa oral, dor na boca, estomatite, língua inchada, desconforto da língua, eritema da língua, edema da língua e ulceração da língua.

9 Xerose inclui: olho seco, pele seca e xerose.

10 Edema inclui: retenção de líquidos, inchaço gengival, hipervolemia, inchaço das articulações, inchaço dos lábios, edema, edema periférico, edema periorbital, inchaço periférico e inchaço.

11 Reação no local de injeção inclui: desconforto no local de injeção, eritema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, inflamação no local de injeção, irritação no local de injeção, placa no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção e reação no local de injeção.

¹² Elevação das transaminases inclui: aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase e aumento das transaminases.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

No MonumenTAL-1 (N = 339), a SLC ocorreu em 77% dos doentes. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2, com ocorrência de acontecimentos de Grau 3 em 1,5% dos doentes. Trinta e um por cento (31%) dos doentes apresentaram mais do que um acontecimento de SLC. A maioria dos acontecimentos ocorreu durante a fase de escalonamento após a dose de 0,01 mg/kg (29%), a dose de 0,06 mg/kg (44%), a dose de 0,3 mg/kg (para os doentes que receberam uma dose quinzenal [a cada 2 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; todos os eventos foram de Grau 1. O tempo mediano para o início da SLC foi de 27 horas a partir da última dose, 91% dos acontecimentos ocorreram no prazo de 48 horas a partir da última dose e a duração mediana foi de 17 horas. Foram utilizados tocilizumab, corticosteroides e tocilizumab em combinação com corticosteroides para tratar a SLC em 39%, 5% e 3,5% dos acontecimentos de SLC, respetivamente. Os sintomas e sinais clínicos da SLC podem incluir, entre outros, pirexia (76%), hipotensão (15%), arrepios (12%), hipoxia (7%), cefaleias (4,7%), taquicardia (5%) e transaminases elevadas (aspartato aminotransferase [1,5%] e alanina aminotransferase [0,9%]).

Toxicidades neurológicas

No MonumenTAL-1 (N = 339), foram notificados acontecimentos de toxicidade neurológica em 29% dos doentes que receberam TALVEY. Os acontecimentos de toxicidade neurológica foram de Grau 1 (17%), Grau 2 (11%), Grau 3 (2,3%) ou Grau 4 (0,3%). O acontecimento de toxicidade neurológica mais frequentemente comunicado foi a cefaleia (9%).

A ICANS só foi recolhida para a Fase 2 do MonumenTAL-1. Dos 265 doentes da Fase 2, a ICANS ocorreu em 9,8% (n = 26) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2, com ocorrência de acontecimentos de Grau 3 e 4 em 2,3% dos doentes. As manifestações clínicas mais frequentemente notificadas de ICANS foram estado confusional (3,8%), desorientação (1,9%), sonolência (1,9%) e diminuição do nível de consciência (1,9%). Sessenta e oito por cento (68%) coincidiram com a SLC (durante ou até 7 dias após a resolução da SLC). Três por cento (3%) dos doentes apresentaram mais do que um acontecimento de ICANS. Além disso, foi notificado um acontecimento fatal de ICANS no MonumenTAL-1. A maioria dos doentes 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). O tempo mediano para o início da ICANS foi de 28 horas a partir da última dose, 68% dos acontecimentos começaram no prazo de 48 horas a partir da última dose, 32% dos acontecimentos ocorreram após 48 horas e a duração mediana da ICANS foi de 9 horas.

Toxicidade oral

No MonumenTAL-1 (N = 339), setenta e oito por cento (78%) dos doentes tiveram acontecimentos de Grau 1 ou 2, com ocorrência de acontecimentos de Grau 3 em 2% dos doentes. Os acontecimentos de toxicidade oral incluíram disgeusia, boca seca, disfagia e estomatite.

Infeções graves

No MonumenTAL-1 (N = 339), ocorreram infeções de Grau 3 ou Grau 4 em 19% dos doentes; ocorreram infeções fatais em 1,5% dos doentes - pneumonia por COVID-19, sépsis fúngica, infeção e choque séptico. A infeção notificada com mais frequência ($\geq 2\%$) de Grau 3 ou 4 foi pneumonia. Foi observada neutropenia febril em 1% dos doentes, tendo 1,2% apresentado neutropenia febril grave. Ver secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Hipogamaglobulinemia

Foram notificados valores pós-linha de base de IgG inferiores a 500 mg/dl consistentes com hipogamaglobulinemia em 64% dos doentes tratados com talquetamab no esquema de dose semanal

de 0,4 mg/kg, em 66% dos doentes no esquema de dose quinzenal de 0,8 mg/kg e em 71% dos doentes com terapêutica prévia de redirecionamento de células T (ver secção 4.4).

Reações cutâneas

No MonumenTAL-1 (N = 339), a maioria dos casos de erupção cutânea foram de Grau 1 ou 2, com ocorrência de acontecimentos de Grau 3 em 3,5% dos doentes. O tempo mediano para o início de erupção cutânea desde a primeira dose de tratamento foi de 22 dias. A maioria das toxicidades cutâneas não exantemáticas foram de Grau 1 ou 2, com prurido de Grau 3 a ocorrer em 0,3% dos doentes. As anomalias das unhas ocorreram em 56% dos doentes e foram de Grau 1 ou 2. Ver secção 4.4 para orientações de gestão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

A dose máxima tolerada de talquetamab não foi determinada. Em estudos clínicos, foram administradas doses até 1,2 mg/kg uma vez a cada 2 semanas e 1,6 mg/kg todos os meses.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos, e deve ser instituído imediatamente um tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

Talquetamab é um anticorpo biespecífico da prolina, alanina, alanina da imunoglobulina G4 (IgG4 PAA), direcionado contra GPRC5D e o recetor CD3 nas células T.

O talquetamab promove uma maior citotoxicidade mediada por células T através do recrutamento de células T com expressão de CD3 para células com expressão de GPRC5D. Isto leva à ativação das células T e induz a subsequente lise das células que expressam GPRC5D, mediada pela perforina segregada e por várias granzimas armazenadas nas vesículas secretórias das células T citotóxicas. Com base na expressão de GPRC5D nas células plasmáticas com uma expressão mínima a nula detetada nas células B e nos precursores de células B, talquetamab visa particularmente as células do mieloma múltiplo.

Efeitos farmacodinâmicos

No primeiro mês de tratamento com talquetamab, foi observada a ativação e redistribuição de células T e a indução de citocinas séricas.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da monoterapia com TALVEY foi avaliada em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário num estudo de braço único, aberto, multicêntrico, MonumenTAL-1. O estudo incluiu doentes que tinham recebido anteriormente pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. O estudo excluiu os doentes que receberam terapêutica de redirecionamento de células T nos últimos 3 meses, SLC prévia de Grau 3 ou superior relacionada com qualquer terapêutica de redirecionamento de células T, um transplante alogénico de células estaminais nos últimos 6 meses, transplante autólogo de células estaminais nos últimos 3 meses, acidente vascular cerebral ou convulsões nos últimos 6 meses, envolvimento do SNC ou sinais clínicos de envolvimento meníngeo de mieloma múltiplo, leucemia das células plasmáticas, história ativa ou documentada de doença autoimune, com exceção de vitiligo, dermatite atópica infantil resolvida, síndrome de POEMS, amiloidose primária de cadeias leves e doença de Graves prévia que fosse eutiroidéica com base em sintomas clínicos e testes laboratoriais. Os doentes receberam TALVEY 0,4 mg/kg por via subcutânea semanalmente, após duas doses de escalonamento (0,01 e 0,06 mg/kg) na primeira semana de terapêutica, ou TALVEY 0,8 mg/kg por via subcutânea quinzenalmente (a cada 2 semanas), após três doses de escalonamento (0,01, 0,06 e 0,3 mg/kg), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes foram hospitalizados para monitorização durante, pelo menos, 48 horas após cada dose de TALVEY durante a fase de escalonamento.

Dos 143 doentes tratados com TALVEY 0,4 mg/kg semanalmente que não tinham sido expostos a uma terapêutica prévia de redirecionamento das células T, a idade mediana era de 67 anos (intervalo: 46 a 86) anos, 55% eram do sexo masculino, 90% eram caucasianos e 8% eram de raça negra ou afro-americana. Os doentes tinham recebido uma mediana de 5 (intervalo: 2 a 13) terapêuticas prévias e 78% dos doentes tinham recebido previamente um transplante autólogo de células estaminais (TACE). Noventa e quatro por cento (94%) dos doentes eram refratários à sua última terapêutica e 74% eram refratários a um inibidor do proteassoma, a um agente imunomodulador e a um anticorpo anti-CD38. Dos 132 doentes para os quais estavam disponíveis dados citogenéticos da linha de base, estavam presentes fatores citogenéticos de alto risco (presença de t(4:14), t(14:16) e/ou del(17p)) em 31% dos doentes. Vinte e três por cento (23%) dos doentes apresentavam plasmacitomas extramedulares.

Dos 145 doentes tratados com TALVEY 0,8 mg/kg quinzenalmente (a cada 2 semanas) que não tinham sido expostos a uma terapêutica prévia de redirecionamento das células T, a idade mediana era de 67 anos (intervalo: 38 a 84) anos, 57% eram do sexo masculino, 86% eram caucasianos e 6% eram de raça negra ou afro-americana. Os doentes tinham recebido uma mediana de 5 (intervalo: 2 a 17) terapêuticas prévias e 79% dos doentes tinham recebido previamente um transplante autólogo de células estaminais (TACE). Noventa e quatro por cento (94%) dos doentes eram refratários à sua última terapêutica e 69% eram refratários a um inibidor do proteassoma, a um agente imunomodulador e a um anticorpo anti-CD38. Dos 128 doentes para os quais estavam disponíveis dados citogenéticos da linha de base, estavam presentes fatores citogenéticos de alto risco (presença de t(4:14), t(14:16) e/ou del(17p)) em 29% dos doentes. Vinte e seis por cento (26%) dos doentes apresentavam plasmacitomas extramedulares.

Os resultados de eficácia foram baseados na taxa de resposta global conforme determinado pela avaliação da Comissão de Revisão Independente utilizando os critérios IMWG. A duração mediana do seguimento dos doentes que receberam TALVEY 0,4 mg/kg semanalmente foi de 18,8 meses; estima-se que 51,5% dos respondedores mantiveram a resposta durante pelo menos 9 meses.

Tabela 8: Resultados da eficácia do MMY1001 (MonumenTAL-1) em doentes que receberam TALVEY 0,4 mg/kg semanalmente

	0,4 mg/kg semanalmente^a (N = 143)
Taxa de resposta global (ORR = RCe + RC + RPMB + RP)	106 (74,1%)
IC de 95% (%)	(66,1, 81,1)
Resposta completa estrita (RCe)	23,8%
Resposta completa (RC)	9,8%
Resposta parcial muito boa (RPMB)	25,9%

Resposta parcial (RP)	14,7%
Duração da resposta (DdR)	
Número de respondedores	106
DdR mediana (IC de 95%) (meses)	9,5 (6,7, 13,3)
Tempo até à primeira resposta	
Número de respondedores	106
Mediana (intervalo) (meses)	1,2 (0,2, 10,9)
Taxa de negatividade da DRM^a	
Taxa de negatividade da DRM em todos os doentes tratados, n (%)	44 (30,8%)
IC de 95% (%)	(23,3, 39,0)
Taxa de negatividade da DRM ^b em doentes que atingem a RC ou eRC	
Número de doentes com RC ou superior	N = 48
Taxa de negatividade da DRM, n (%)	26 (54,2%)
IC de 95% (%)	(39,2, 68,6)

IC = intervalo de confiança; DRM = doença residual mínima;

^a A taxa de negatividade da DRM é definida como a proporção de participantes que atingiram o estado negativo de DRM (em 10⁻⁵) em qualquer ponto temporal após a dose inicial, e antes da progressão da doença (PD) ou terapêutica antimiteloma subsequente.

^b Apenas são consideradas avaliações de DRM (limiar de teste 10⁻⁵) no prazo de 3 meses após atingir a RC/RCE até à morte/progressão/terapêutica subsequente (excluindo).

A duração mediana do seguimento dos doentes que receberam TALVEY 0,8 mg/kg quinzenalmente foi de 12,7 meses; estima-se que 76,3% dos respondedores mantiveram a resposta durante pelo menos 9 meses.

Tabela 9: Resultados da eficácia do MMY1001 (MonumenTAL-1) em doentes que receberam TALVEY 0,8 mg/kg quinzenalmente (a cada 2 semanas)

	0,8 mg/kg quinzenalmente (de 2 em 2 semanas)^a (N = 145)
Taxa de resposta global (ORR = RCe + RC + RPMB + RP)	104 (71,7%)
IC de 95% (%)	(63,7, 78,9)
Resposta completa estrita (RCe)	29,7%
Resposta completa (RC)	9,0%
Resposta parcial muito boa (RPMB)	22,1%
Resposta parcial (RP)	11,0%
Duração da resposta (DdR)	
Número de respondedores	104
DdR mediana (IC de 95%) (meses)	NE (13,0, NE)
Tempo até à primeira resposta	
Número de respondedores	104
Mediana (intervalo) (meses)	1,3 (0,2, 9,2)
Taxa de negatividade da DRM^a	
Taxa de negatividade da DRM em todos os doentes tratados, n (%)	43 (29,7%)
IC de 95% (%)	(22,4, 37,8)
Taxa de negatividade da DRM ^b em doentes que atingem a RC ou RCe	
Número de doentes com RC ou superior	N = 56
Taxa de negatividade da DRM, n (%)	24 (42,9%)
IC de 95% (%)	(29,7, 56,8)

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

^a A taxa de negatividade da DRM é definida como a proporção de participantes que atingiram o estado negativo de DRM (em 10⁻⁵) em qualquer ponto temporal após a dose inicial, e antes da progressão da doença (PD) ou terapêutica antimiteloma subsequente.

^b Apenas são consideradas avaliações de DRM (limiar de teste 10⁻⁵) no prazo de 3 meses após atingir a RC/RCE até à morte/progressão/terapêutica subsequente (excluindo).

Os resultados da ORR foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo o número de linhas de terapêutica anteriores, a refratariedade à terapêutica anterior e o risco citogenético na linha de base.

Imunogenicidade

No MonumenTAL-1, 328 doentes tratados com talquetamab subcutâneo em monoterapia a 0,4 mg/kg semanalmente ou 0,8 mg/kg quinzenalmente (a cada 2 semanas), com ou sem terapia prévia de redirecionamento de células T, foram avaliados quanto a anticorpos contra o talquetamab. Após o tratamento com 0,4 mg/kg semanalmente ou 0,8 mg/kg quinzenalmente (a cada 2 semanas), 106 dos 328 doentes (32,3%) desenvolveram anticorpos anti-talquetamab. O número limitado de indivíduos positivos para o anticorpo anti-talquetamab (ADA) e a falta de informação sobre o ADA neutralizante, impede que se tire uma conclusão definitiva sobre o efeito dos ADAs neutralizantes nos parâmetros clínicos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TALVEY em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Dose semanal de 0,4 mg/kg

O talquetamab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose, após a administração subcutânea, num intervalo de doses de 0,005 a 0,8 mg/kg semanalmente (0,0125 a 2 vezes a dose semanal recomendada de 0,4 mg/kg). A razão de acumulação média entre a 1.^a e a 7.^a dose semanal de talquetamab 0,4 mg/kg foi de 3,9 e 4,5 vezes para C_{max} e AUC_{tau} , respetivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos do talquetamab após a 1.^a e 7.^a doses semanais recomendadas de 0,4 mg/kg são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Parâmetros farmacocinéticos do talquetamab após a primeira e sétima doses semanais recomendadas (0,4 mg/kg) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário no MonumenTAL-1

Parâmetros farmacocinéticos	1. ^a dose de 0,4 mg/kg	7. ^a dose de 0,4 mg/kg
T_{max} (dias)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
C_{max} (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)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = Tempo até atingir a C_{max} ; C_{max} = Concentração máxima observada de talquetamab no soro; C_{trough} = Concentração observada de talquetamab no soro antes da dose seguinte; AUC_{tau} = Área sob a curva temporal de concentração ao longo do intervalo de dosagem semanal. Os dados são apresentados como a média ± o desvio padrão, exceto para T_{max} que é apresentado como mediana (mínimo - máximo).

Dose quinzenal de 0,8 mg/kg

O talquetamab apresentou uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose, após a administração subcutânea, num intervalo de doses de 0,8 mg/kg a 1,2 mg/kg quinzenalmente (1,0 a 1,5 vezes a dose quinzenal recomendada de 0,8 mg/kg). A razão de acumulação média entre a 1.^a e a 5.^a dose quinzenal de talquetamab 0,8 mg/kg foi de 2,3 e 2,2 vezes para C_{max} e AUC_{tau} , respetivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos de talquetamab após a 1.^a e 5.^a doses de manutenção quinzenais recomendadas de 0,8 mg/kg são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Parâmetros farmacocinéticos do talquetamab após a primeira e quinta doses quinzenais (a cada 2 semanas) recomendadas (0,8 mg/kg) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário no MonumentAL-1

Parâmetros farmacocinéticos	1. ^a dose de 0,8 mg/kg	5. ^a dose de 0,8 mg/kg
T _{max} (dias)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C _{max} (ng/ml)	2507 ± 1568 (n = 33)	4161 ± 2021 (n = 19)
C _{trough} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1831 ± 841 (n = 17)
AUC _{tau} (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = Tempo até atingir a C_{max}; C_{max} = Concentração máxima observada de talquetamab no soro; C_{trough} = Concentração observada de talquetamab no soro antes da dose seguinte; AUC_{tau} = Área sob a curva temporal de concentração ao longo do intervalo de dosagem a cada 2 semanas. Os dados são apresentados como a média ± o desvio padrão, exceto para T_{max} que é apresentado como mediana (mínimo - máximo).

Absorção

Com base no modelo farmacocinético da população, o valor típico da biodisponibilidade de talquetamab foi de 62% quando administrado por via subcutânea em relação à dose intravenosa.

No regime de dose semanal de 0,4 mg/kg, a mediana (intervalo) T_{max} do talquetamab após a 1.^a e a 7.^a doses de tratamento foi de 3 (1 a 8) dias e 2 (1 a 6) dias, respetivamente.

No regime de dose quinzenal (a cada 2 semanas) de 0,8 mg/kg, a mediana (intervalo) T_{max} de talquetamab após a 1.^a e a 5.^a doses de tratamento foi de 3 (2 a 14) dias e 3 (1 a 8) dias, respetivamente.

Distribuição

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

Eliminação

O talquetamab apresentou tanto uma depuração linear independente como dependente do tempo. Com base no modelo farmacocinético da população e nos parâmetros post hoc dos participantes que receberam doses SC (N = 392), a depuração total mediana é de 1,64 l/dia no tratamento inicial e de 0,80 l/dia no estado estacionário. A depuração dependente do tempo representou 48,8% da depuração total no tratamento inicial e depois diminuiu exponencialmente para < 5% por volta da Semana 16. O perfil de concentração-tempo na Semana 16 atingiria 90% da concentração de estado estacionário para ambos os regimes de 0,4 mg/kg semanal e 0,8 mg/kg quinzenal. A mediana da semivida da fase terminal foi de 7,56 dias no tratamento inicial e de 12,2 dias no estado estacionário.

Populações especiais

A análise farmacocinética inclui 86% de caucasianos (n = 424), 9% de raça negra (n = 43), 2,2% asiáticos (n = 11) e 2,8% outros (n = 14). Com base na análise de PK da população, a raça ou etnia, o sexo e o peso corporal (intervalo: 40 a 143 kg) não tiveram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do talquetamab.

População pediátrica

A farmacocinética de TALVEY em doentes pediátricos com 17 anos de idade ou menos não foi investigada.

Idosos

Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam que a idade (33 a 86 anos) não influenciou a farmacocinética do talquetamab. Apenas estavam disponíveis dados limitados para doentes com idade ≥ 85 anos (ver Tabela 12).

Tabela 12: Proporção de indivíduos idosos nos estudos farmacocinéticos (PK) do talquetamab

	Idade 65 – 74 (Número de indivíduos idosos/número total)	Idade 75 – 84 (Número de indivíduos idosos/número total)	Idade 85+ (Número de indivíduos idosos/número total)
Estudos PK	181/492	73/492	1/492

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de talquetamab em doentes com compromisso renal. Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam que o compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min} \leq \text{taxa de filtração glomerular absoluta (GFR)} < 90 \text{ ml/min}$) ou o compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min} \leq \text{GFR absoluta} < 60 \text{ ml/min}$) não influenciou significativamente a farmacocinética de talquetamab. Não estão disponíveis dados de doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de talquetamab em doentes com compromisso hepático. Utilizando a classificação do NCI, os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam que o compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $1,5$ vezes o limite superior do normal (LSN) e qualquer aspartato aminotransferase (AST), ou bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN) não influenciou significativamente a farmacocinética de talquetamab. Estão disponíveis dados limitados ($n = 2$) em participantes com compromisso hepático moderado, enquanto que os dados disponíveis em participantes com compromisso hepático grave são inexistentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma ferramenta molecular foi bem tolerada em estudos de toxicidade geral em macacos cynomolgus, mas os resultados destes estudos realizados com macacos saudáveis normais têm uma aplicação limitada para doentes com mieloma múltiplo.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico ou genotóxico do talquetamab.

Toxicologia reprodutiva e fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos do talquetamab na reprodução e desenvolvimento fetal. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos do talquetamab sobre a fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado
Ácido acético glacial
Polissorbato 20
Acetato de sódio tri-hidratado

Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

2 anos

Seringa preparada

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada até 24 horas a 2 a 8 °C, seguida de um período máximo de 24 horas a uma temperatura de 15 °C a 30 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a preparação tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Eliminar se for armazenado durante mais de 24 horas refrigerado ou mais de 24 horas à temperatura ambiente.

A seringa preparada deve ser armazenada protegida da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

TALVEY 2 mg/ml solução injetável

Solução de 1,5 ml para injeção num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com rolha elastomérica e vedação em alumínio com uma cápsula de fecho flip-off verde-clara contendo 3 mg de talquetamab.

Tamanho da embalagem de 1 frasco para injetáveis.

TALVEY 40 mg/ml solução injetável

Solução de 1 ml para injeção num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com rolha elastomérica e vedação em alumínio com uma cápsula de fecho flip-off violeta contendo 40 mg de talquetamab.

Tamanho da embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis de TALVEY são fornecidos como solução injetável pronta a usar que não necessita de diluição antes da administração.

Os frascos para injetáveis de TALVEY de diferentes concentrações não devem ser combinados para atingir a dose de tratamento.

A técnica asséptica deve ser utilizada para preparar e administrar TALVEY.

Preparação de TALVEY

- Consultar as tabelas de referência seguintes para a preparação de TALVEY
 - Utilizar a Tabela 13 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,01 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de TALVEY 2 mg/ml.

Tabela 13: Dose de 0,01 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de TALVEY 2 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Utilizar a Tabela 14 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,06 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de TALVEY 2 mg/ml.

Tabela 14: Dose de 0,06 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de TALVEY 2 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Utilizar a Tabela 15 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,4 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de TALVEY 40 mg/ml.

Tabela 15: Dose de 0,4 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de TALVEY 40 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Utilizar a Tabela 16 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,8 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de TALVEY 40 mg/ml.

Tabela 16: Dose de 0,8 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de TALVEY 40 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Verificar se a solução injetável de TALVEY é incolor a amarelo claro. Não utilizar se a solução estiver descolorada, turva, ou se estiverem presentes partículas estranhas.
- Retirar o frasco para injetáveis de TALVEY com a concentração apropriada do armazenamento refrigerado (2 °C a 8 °C) e equilibrar à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante pelo menos 15 minutos. Não aquecer os frascos para injetáveis de TALVEY de qualquer outra forma.
- Uma vez equilibrado, mover gentilmente o frasco para injetáveis durante aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agitar.
- Retirar o volume de injeção necessário de TALVEY do(s) frasco(s) para injetáveis para uma seringa de tamanho adequado utilizando uma agulha de transferência.

- Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 ml. Dividir as doses que requerem mais de 2,0 ml igualmente em várias seringas.
- TALVEY é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável e material de seringa de polipropileno ou policarbonato.
- Substituir a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para injeção.
- Se a seringa preparada estiver armazenada no frigorífico, deixar a solução atingir a temperatura ambiente antes da administração.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de agosto de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely,
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá garantir que em cada Estado Membro onde TALVEY seja comercializado, todos os doentes/cuidadores que se preveja que venham a utilizar talquetamab tenham acesso ao/recebam o Cartão do Doente que irá informar e explicar aos doentes os riscos de SLC e de toxicidade neurológica, incluindo ICANS. O Cartão do Doente também inclui uma mensagem de advertência para profissionais de saúde que tratem os doentes de que o doente está a receber talquetamab.

O Cartão do Doente irá conter as seguintes mensagens principais:

- Uma descrição dos principais sinais e sintomas de SLC e de toxicidade neurológica, incluindo ICANS
- Uma descrição de quando obter assistência urgente do profissional de saúde ou obter auxílio de emergência, caso se apresentem sinais e sintomas de SLC ou de toxicidade neurológica, incluindo ICANS
- Uma chamada de atenção para o facto dos doentes deverem permanecer perto de um estabelecimento de saúde durante 48 horas após a administração de todas as doses do esquema posológico de escalonamento
- Os detalhes de contacto do médico prescriptor

Programa educacional para os profissionais de saúde

Antes do lançamento de talquetamab em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o conteúdo e o formato dos materiais educacionais com a Autoridade Competente Nacional.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde talquetamab é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam ou administrem talquetamab recebam material de educação médica para:

- assegurar a sensibilização para o risco de toxicidade neurológica, incluindo a ICANS e recomendações para ajudar a minimizar o risco, incluindo informações sobre a frequência, a gravidade e o tempo de início observados em doentes que receberam tratamento com talquetamab
- facilitar a identificação da toxicidade neurológica, incluindo a ICANS
- facilitar a gestão da toxicidade neurológica, incluindo a ICANS
- facilitar a monitorização da toxicidade neurológica, incluindo a ICANS
- garantir que as reações adversas são adequada e apropriadamente notificadas

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>De forma a confirmar a eficácia e a segurança de talquetamab indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38 e que demonstraram progressão da doença durante ou após a última terapêutica, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar os resultados do estudo 64407564MMY3002, um Estudo de Fase 3 aleatorizado de comparação de talquetamab SC em combinação com daratumumab SC e pomalidomida (Tal-DP) ou talquetamab SC em combinação com daratumumab SC (Tal-D) <i>versus</i> daratumumab SC, pomalidomida e dexametasona (DPd) em participantes com mieloma múltiplo em recaída e refratário.</p>	<p>abril de 2027</p>
<p>De forma a caracterizar melhor a segurança a longo prazo em indivíduos com mieloma múltiplo que foram previamente tratados com ≥ 3 linhas de tratamento anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38, e que tenham demonstrado progressão da doença durante ou após a última terapêutica, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar um relatório de segurança atualizado do 64407564MMY1001, um Estudo de Fase 1/2, de primeira administração humana, aberto, de escalonamento da dose de talquetamab, um anticorpo biespecífico humanizado GPRC5D x CD3, em indivíduos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário</p>	<p>abril de 2025</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (2 mg/ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TALVEY 2 mg/ml solução injetável
talquetamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 1,5 ml contém 3 mg de talquetamab (2 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
3 mg/1,5 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1748/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS (2 mg/ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TALVEY 2 mg/ml injetável
talquetamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 mg/1,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (40 mg/ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TALVEY 40 mg/ml solução injetável
talquetamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 1 ml contém 40 mg de talquetamab (40 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
40 mg/1 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1748/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS (40 mg/ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

TALVEY 40 mg/ml injetável
talquetamab
talquetamabum
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/1 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Talvey 2 mg/ml solução injetável
Talvey 40 mg/ml solução injetável
talquetamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Talvey e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Talvey
3. Como é administrado o Talvey
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Talvey
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Talvey e para que é utilizado

Talvey é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa talquetamab. Talquetamab é um anticorpo, um tipo de proteína que reconhece e fixa-se a alvos específicos no seu organismo. Foi concebido para se ligar à proteína GPRC5D (receptores acoplados à proteína G da família C, grupo 5, membro D), que se encontra em células cancerígenas de mieloma múltiplo e ao CD3, uma proteína das células T do seu sistema imunitário (um tipo de glóbulo branco). As células T fazem parte das defesas naturais do organismo e ajudam a protegê-lo contra infeções. Podem também destruir as células cancerígenas. Quando este medicamento se liga a estas células, aproxima as células cancerígenas e as células T. Isto encoraja as células T a destruir as células cancerígenas do mieloma múltiplo.

Talvey é utilizado para tratar adultos com mieloma múltiplo, um cancro da medula óssea. É utilizado quando os doentes receberam pelo menos três outros tipos de tratamento que não funcionaram ou deixaram de funcionar.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Talvey

Não lhe deve ser administrado Talvey

- se tem alergia ao talquetamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize Talvey se o que está indicado em cima se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Talvey.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Talvey.

Efeitos indesejáveis graves

Existem efeitos indesejáveis graves que podem ocorrer depois de começar a tomar Talvey. Tem de informar imediatamente o seu médico ou enfermeiro se estes ocorrerem, uma vez que podem exigir que receba cuidados médicos imediatos.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas:

- sinais de um problema conhecido como "síndrome de libertação de citocinas" (SLC). A SLC é uma reação imunitária grave com sintomas como febre, tensão arterial baixa, arrepios, dificuldade em respirar, cansaço, dores de cabeça, batimento cardíaco acelerado e aumento do nível de enzimas hepáticas no sangue.
- efeitos no seu sistema nervoso. Os sintomas incluem sentir-se confuso, desorientado, sonolento, menos alerta, lento ou ter dificuldade em pensar, pensamento alterado ou diminuição da consciência, confusão, dificuldade em falar e compreender o discurso. Alguns destes sintomas podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada "síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias" (ICANS).
- problemas na boca, como perda de paladar, boca seca, dificuldade em engolir e inflamação do revestimento da boca.
- problemas de pele, como erupções cutâneas, vermelhidão e problemas nas unhas.
- sensação de calor, febre, arrepios ou calafrios, dores de garganta ou úlceras na boca podem ser sinais de uma infeção.

TALVEY e vacinas

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado TALVEY se tiver sido vacinado recentemente ou se vai ser vacinado. O seu sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) pode não responder tão bem à vacinação quando está a tomar este medicamento.

Não deve receber vacinas vivas, um tipo específico de vacina, pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com Talvey até pelo menos 4 semanas após ter tomado a última dose.

Análises e exames

Antes de lhe ser administrado Talvey, o seu médico irá analisar o seu sangue para verificar os níveis de diferentes células sanguíneas e para detetar sinais de infeção. As infeções serão tratadas antes de começar a tomar este medicamento. **Depois** de tomar Talvey, o seu médico irá monitorizá-lo para detetar efeitos indesejáveis. Irá também verificar regularmente as suas contagens sanguíneas, uma vez que o número de células sanguíneas e outros componentes do sangue podem diminuir quando utiliza este medicamento.

Crianças e adolescentes

TALVEY não deve ser utilizado em crianças ou jovens com menos de 18 anos de idade, uma vez que o medicamento não foi estudado neste grupo etário e não se sabe como este medicamento os irá afetar.

Outros medicamentos e Talvey

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos que se podem obter sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez, contraceção e amamentação

Gravidez e contraceção

TALVEY tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Os efeitos de TALVEY no feto em desenvolvimento são desconhecidos e não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/bebés.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Se ficar grávida enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Se puder engravidar, deve usar contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a interrupção do tratamento com Talvey. O seu médico irá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento.

Se a sua parceira engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, informe imediatamente o seu médico.

Se tomou este medicamento durante a gravidez, o seu recém-nascido não deve receber quaisquer vacinas vivas até ter pelo menos quatro semanas de idade.

Amamentação

Não se sabe se Talvey passa para o leite materno. Pode haver um risco para os recém-nascidos/bebés amamentados. Consulte o seu médico antes de começar a tomar este medicamento.irá decidir em conjunto com o seu médico se o benefício da amamentação é superior ao risco para o seu bebé. Se decidir, em conjunto com o seu médico, deixar de tomar este medicamento, não deve amamentar durante 3 meses após parar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir-se cansadas, tontas ou confusas enquanto tomam Talvey. Não conduza, utilize ferramentas ou máquinas desde que recebeu a sua primeira dose até pelo menos 48 horas após receber a sua primeira dose de tratamento com Talvey ou conforme as instruções do seu médico.

Talvey contém sódio

Talvey contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como é administrado o Talvey

Qual a quantidade administrada

Talvey ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com mieloma múltiplo. O seu médico decidirá a quantidade de Talvey que lhe será administrada. A dose de Talvey dependerá do seu peso corporal.

Talvey é administrado uma vez por semana ou a cada 2 semanas, dependendo da dose, da seguinte forma:

0,4 mg/kg uma vez por semana:

- Na sua primeira dose, receberá 0,01 mg por quilograma de peso corporal.
- Na sua segunda dose, que lhe será administrada 2-4 dias mais tarde, receberá 0,06 mg por quilograma de peso corporal.
- Na sua terceira dose, receberá uma 'Dose de tratamento' de 0,4 mg por quilograma de peso corporal 2-4 dias após a sua segunda dose.
- Após a sua terceira dose, receberá então uma 'Dose de tratamento' uma vez por semana.
- O tratamento continuará enquanto lhe for benéfico a toma de TALVEY.

O seu médico irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis após cada uma das três primeiras doses, durante 2 dias após cada dose. Deve permanecer perto de um estabelecimento de saúde após cada uma das três primeiras doses, caso tenha efeitos indesejáveis.

Se tiver efeitos indesejáveis após qualquer uma das duas primeiras doses, o seu médico pode decidir esperar até 7 dias antes de lhe dar a dose seguinte.

0,8 mg/kg uma vez a cada 2 semanas:

- Na sua primeira dose, receberá 0,01 mg por cada quilograma de peso corporal.
- Na sua segunda dose, que lhe será administrada 2-4 dias mais tarde, receberá 0,06 mg por quilograma de peso corporal.

- Na sua terceira dose, que lhe será administrada 2-4 dias mais tarde, receberá 0,4 mg por quilograma de peso corporal.
- Após a sua quarta dose, receberá então uma ‘Dose de tratamento’ de 0,8 mg por quilograma de peso corporal 2-4 dias após a sua terceira dose.
- Após a sua quarta dose, receberá então uma ‘Dose de tratamento’ uma vez a cada 2 semanas.
- O tratamento continuará enquanto lhe for benéfico a toma de TALVEY.

O seu médico irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis após cada uma das suas quatro primeiras doses. Irá fazê-lo durante 2 dias após cada dose. Deve permanecer perto de um estabelecimento de saúde após cada uma das quatro primeiras doses, no caso de ter efeitos indesejáveis.

Se tiver efeitos indesejáveis após qualquer uma das três primeiras doses, o seu médico pode decidir esperar até 7 dias antes de lhe dar a dose seguinte.

A decisão de utilizar 0,4 mg/kg uma vez por semana ou 0,8 mg/kg de duas em duas semanas deve ser tomada em consulta com o seu médico.

Como é administrado este medicamento

Talvey ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro como injeção sob a sua pele (injeção ‘subcutânea’). É dado na zona do estômago (abdómen) ou na coxa.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Talvey

Antes das primeiras três doses (se lhe for administrado 0,4 mg/kg de peso corporal) ou das primeiras quatro doses (se lhe for administrado 0,8 mg/kg de peso corporal) de Talvey, ser-lhe-ão dados medicamentos que ajudam a diminuir a probabilidade de ter efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

- medicamentos para reduzir reações alérgicas (anti-histamínicos)
- medicamentos para reduzir a inflamação (corticosteroides)
- medicamentos para reduzir a febre (tal como o paracetamol)

Poderá também receber estes medicamentos quando tomar doses posteriores de Talvey, com base em quaisquer sintomas que tenha.

Poderá também receber medicamentos adicionais com base em quaisquer sintomas que possa sentir ou com base no seu historial médico.

Se lhe for administrado mais Talvey do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso de lhe ser administrado demasiado (sobredosagem), o seu médico irá verificar para detetar efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido da sua marcação para administração de Talvey

É muito importante ir a todas as marcações para garantir que o seu tratamento funciona. Se faltar a uma marcação, faça outra o mais depressa possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Procure ajuda médica imediatamente se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes que poderão ser graves e podem ser fatais.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), uma reação imunitária grave que pode afetar o seu sistema nervoso. Alguns dos sintomas são:
 - sentir-se confuso
 - estar menos alerta ou consciente
 - sentir-se desorientado
 - sentir-se sonolento
 - baixo nível de energia
 - lentidão e dificuldade de raciocínio.
- Síndrome de libertação de citocinas (SLC), uma reação imunitária grave. SLC pode causar sintomas como:
 - febre
 - tensão arterial baixa
 - arrepios
 - baixo nível de oxigénio no sangue
 - dores de cabeça
 - batimento cardíaco acelerado
 - aumento do nível de enzimas hepáticas no sangue
- baixos níveis de neutrófilos (neutropenia), um tipo de glóbulos brancos que ajuda a combater a infeção
- baixo número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), que ajudam o sangue a coagular

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos efeitos indesejáveis graves indicados acima.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis estão indicados abaixo. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- problemas nas unhas
- dores nos músculos e ossos (dor musculoesquelética)
- baixo número de glóbulos vermelhos (anemia)
- sensação de estar cansado
- arrepios
- perda de peso
- pele ou membranas anormalmente secas, tais como a boca e os olhos (xerose)
- baixo número de linfócitos (linfopenia), um tipo de glóbulos brancos
- problema na capacidade de produzir ou controlar o movimento (disfunção motora)
- sensação de tonturas
- lesões nos nervos que podem causar formigueiro, dormência, dor ou perda da sensação de dor (neuropatia sensorial)
- lesão ou doença que afeta a função cerebral (encefalopatia)
- diarreia
- náuseas
- obstipação
- dor de estômago
- vômitos
- infeção no nariz, seios nasais ou garganta (infeção do trato respiratório superior)
- comichão (prurido)
- diminuição do apetite
- dor
- baixo número de glóbulos brancos (leucopenia)
- baixos níveis de "potássio" no sangue (hipocalemia)
- baixos níveis de fósforo no sangue (hipofosfatemia)

- níveis baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia)
- níveis baixos de imunoglobulinas, um tipo de anticorpo no sangue (hipogamaglobulinemia), que podem tornar as infecções mais prováveis
- inchaço causado pela acumulação de fluidos no corpo (edema)
- irritação ou dor no local onde a injeção é administrada
- aumento do nível de enzimas do fígado no sangue
- infecção por COVID-19
- as análises ao sangue podem revelar que o seu sangue demora mais tempo a coagular (fibrinogénio diminuído, INR aumentada, tempo parcial de tromboplastina prolongado)
- infecção bacteriana
- dor na boca
- infecção fúngica
- febre (pirexia)
- dores de cabeça
- falta de ar (dispneia)
- tosse
- problemas na boca e a engolir, como alteração do paladar (disgeusia), boca seca, dificuldade em engolir (disfagia) e inflamação do revestimento da boca (estomatite)
- problemas de pele, incluindo erupções cutâneas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- perda de cabelo
- sangramento, que pode ser grave (hemorragia)
- infecção dos pulmões (pneumonia)
- infecção viral
- envenenamento do sangue (sépsis)
- baixo número de um tipo de glóbulos brancos (neutrófilos), com febre

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Talvey

Talvey será conservado no hospital ou clínica pelo seu médico. A informação que se segue destina-se principalmente aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.

Antes de utilizar o medicamento, verifique se a solução contém partículas ou descoloração. A solução deve ser incolor a amarelo claro. Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou se contiver partículas visíveis.

Os medicamentos não devem ser deitados fora na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde deitará fora quaisquer medicamentos que já não são utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Talvey

- A substância ativa é talquetamab. Talvey vem em duas dosagens diferentes:
 - 2 mg/ml – um frasco para injetáveis de 1,5 ml contém 3 mg de talquetamab
 - 40 mg/ml – um frasco para injetáveis de 1 ml contém 40 mg de talquetamab
- Os outros componentes são sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis (ver "Talvey contém sódio" na secção 2).

Qual o aspeto de Talvey e conteúdo da embalagem

Talvey é uma solução injetável (injetável) e é um líquido incolor a amarelo claro.

Talvey é fornecido como uma embalagem de cartão contendo 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de Introdução no Mercado condicional". Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Os frascos para injetáveis de Talvey são fornecidos como solução injetável pronta a usar que não necessita de diluição antes da administração.

Os frascos para injetáveis de Talvey de diferentes concentrações não devem ser combinados para atingir a dose de tratamento.

A técnica asséptica deve ser utilizada para preparar e administrar Talvey.

Preparação de Talvey

- Consultar as tabelas de referência seguintes para a preparação de Talvey
 - Utilizar a Tabela 1 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,01 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de Talvey 2 mg/ml.

Tabela 1: Dose de 0,01 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de Talvey 2 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Utilizar a Tabela 2 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,06 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de Talvey 2 mg/ml.

Tabela 2: Dose de 0,06 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de Talvey 2 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Utilizar a Tabela 3 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,4 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de Talvey 40 mg/ml.

Tabela 3: Dose de 0,4 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de Talvey 40 mg/ml

	Peso corporal (kg)	Dose total ^a (mg)	Volume de injeção (ml)	Número de frascos para injetáveis (1 frasco para injetáveis = 1,0 ml)
Dose de 0,4 mg/kg	35 to 39	14.8	0.37	1
	40 to 45	16	0.4	1
	46 to 55	20	0.5	1
	56 to 65	24	0.6	1
	66 to 75	28	0.7	1
	76 to 85	32	0.8	1
	86 to 95	36	0.9	1
	96 to 105	40	1	1
	106 to 115	44	1.1	2
	116 to 125	48	1.2	2
	126 to 135	52	1.3	2
	136 to 145	56	1.4	2
	146 to 155	60	1.5	2
156 to 160	64	1.6	2	

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Utilizar a Tabela 4 para determinar a dose total, volume de injeção e número de frascos para injetáveis necessários, com base no peso corporal real do doente para a dose de 0,8 mg/kg utilizando um frasco para injetáveis de Talvey 40 mg/ml.

Tabela 4: Dose de 0,8 mg/kg: volumes de injeção utilizando o frasco para injetáveis de Talvey 40 mg/ml

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

^a A Dose total (mg) é calculada com base no Volume de injeção arredondado (ml)

- Verificar se a solução injetável de Talvey é incolor a amarelo claro. Não utilizar se a solução estiver descolorada, turva, ou se estiverem presentes partículas estranhas.
- Retirar o frasco para injetáveis de Talvey com a concentração apropriada do armazenamento refrigerado (2°C a 8°C) e equilibrar à temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante pelo menos 15 minutos. Não aquecer Talvey de qualquer outra forma.
- Uma vez equilibrado, mover gentilmente o frasco para injetáveis durante aproximadamente 10 segundos para misturar. Não agitar.
- Retirar o volume de injeção necessário de Talvey do(s) frasco(s) para injetáveis para uma seringa de tamanho adequado utilizando uma agulha de transferência.
 - Cada volume de injeção não deve exceder 2,0 ml. Dividir as doses que requerem mais de 2,0 ml igualmente em várias seringas.
- Talvey é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável e material de seringa de polipropileno ou policarbonato.
- Substituir a agulha de transferência por uma agulha de tamanho apropriado para injeção.

Administração de Talvey

- Talvey deve ser administrado por via de injeção subcutânea.
- Talvey deve ser administrado por um profissional de saúde com equipamento e pessoal médico adequado para gerir reações graves, incluindo a SLC.
- Injetar o volume necessário de Talvey no tecido subcutâneo do abdómen (local de injeção preferencial). Em alternativa, Talvey pode ser injetado no tecido subcutâneo noutros locais (p. ex., na coxa). Se forem necessárias várias injeções, as injeções de Talvey devem ter pelo menos 2 cm de distância.
- Não injetar em tatuagens ou cicatrizes ou áreas onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível, dura ou não intacta.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.