

Caso clínico 2- Margarita

**Paciente con MMRR
CUÁDRUPLE
REFRACTARIO**

Caso clínico real cedido por:
Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología,
H.U. La Paz



¿Cómo era la paciente en el diagnóstico?



Características clínicas de la paciente

- 58 al diagnóstico
- Marido cuidador habitual
- Vida activa antes del diagnóstico



Diagnóstico (Octubre 2019)

- Diagnosticada en octubre de 2019 de MM que debuta con LCP asociada
- CRAB: lesiones líticas e IR que requiere diálisis
- Citogenética t(11;14), cariotipo complejo y amp1q



Comorbilidades

- DL, hipotiroidismo
- Ex-fumadora, sin consumo de alcohol
- Sin alergias conocidas



Tratamientos comorbilidades

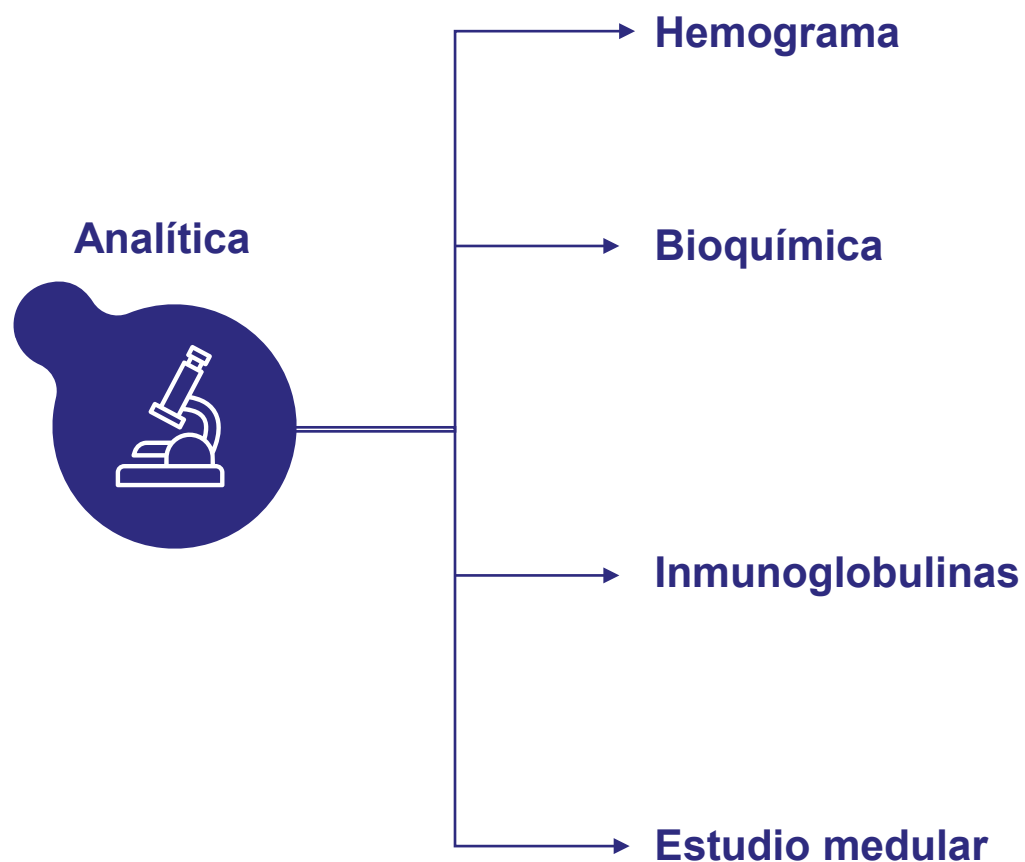
- Atorvastatina*
- Levotiroxina sódica*
- Amlodipino*

*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

Amp 1q: amplificación del brazo largo del cromosoma 1; **CIMA:** Centro de Información de Medicamentos; **CRAB:** hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas; **DL:** dislipemia; **IR:** insuficiencia renal; **LCP:** leucemia de células plasmáticas; **MM:** mieloma múltiple.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Datos analíticos en el diagnóstico



- **Hb: 9.7 g/dL**
- **FSP: 40% de CP en SP**

- **Cr 3,32 mg/dL**
- FG 14 ml/min
- AU 17 mg/dL
- Alb 3,63 g/dL
- B2M 17,9 mg/L
- LDH 391 UI/L
- **Ca 14,3 mg/dL**

- CMs 0,31 g/dL CLL λ
- **CMo 3326 mg/24h**
- Kappa <6 mg/L
- **Lambda 7520 mg/L**
- IgG 432 mg/dL
- IgA 41 mg/dL
- IgM 8 mg/dL

- AMO:
- **Citología: 84% CP de morfología atípica**
- CMF: 100% patológicas
- **CG: t(11;14) + amp1q**

Alb: albúmina; AMO: aspirado de médula ósea; amp1q: amplificación del brazo largo del cromosoma 1 (1q); AU: ácido úrico; B2M: β 2-microglobulina; Ca: calcio; CG: citogenética; CLL: cadenas ligeras libres; CMF: citometría de flujo; CMo: componente monoclonal en orina; CMs: componente monoclonal en suero; CP: células plasmáticas; Cr: creatinina; FG: filtrado glomerular; FSP: frotis de sangre periférica; Hb: hemoglobina; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; LDH: lactato deshidrogenasa; SP: sangre periférica.
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U.

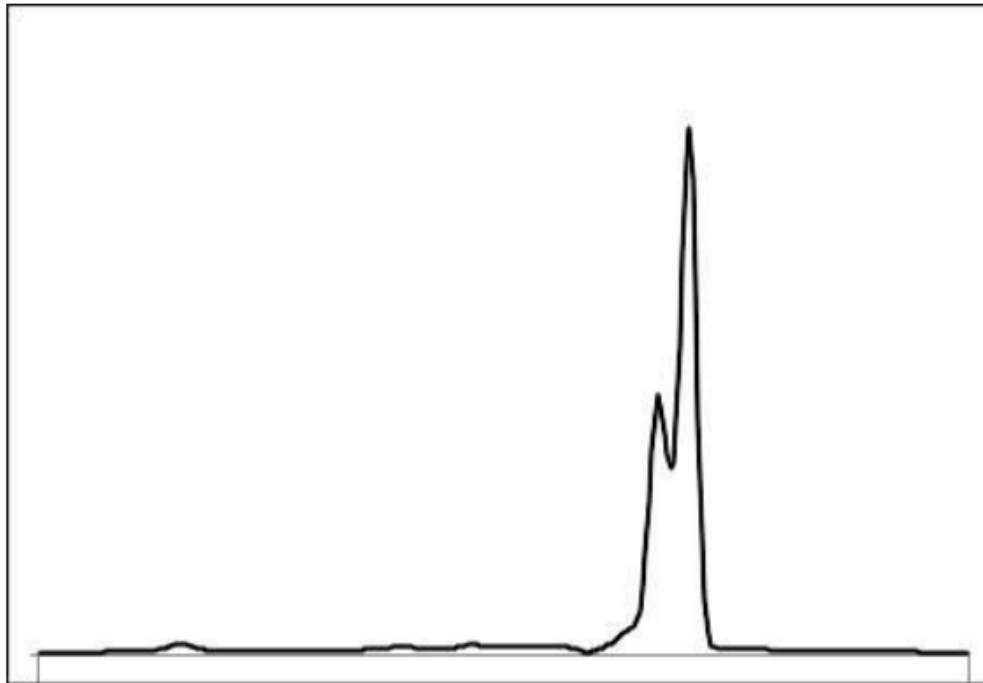
Analítica al diagnóstico

	Porcentaje	Concentración	Excreción 24 horas
BANDA MONOCLONAL 1:	73,2%	166,31 mg/dL	3326 mg/24 horas

- **Comentario:** Banda monoclonal en beta

FACTOR DE DILUCIÓN

- Comentario: Banda monoclonal de migración en la fracción de las gammaglobulinas



Proteinograma en orina

INMUNOGLOBULINAS

IgG SUERO	378,00	*mg/dL	(725,00-1900,00)
IgA SUERO	35	* mg/dL	(50-340)
IgM SUERO	10	* mg/dL	(45-280)
Cadena ligera kappa	<6,12	mg/L	
Cadena ligera lambda	7520,00	mg/L	

- **Comentario:** Cociente no calculable debido a los límites de detección de la técnica

INMUNOFIJACIÓN SUERO

- Se sigue observando un acusado pico monoclonal de cadenas ligeras lambda libres que migra al principio de la fracción gamma.

Diagnóstico por imagen y AP



RMN: fracturas por aplastamiento de los cuerpos vertebrales T6, L1 y L3.

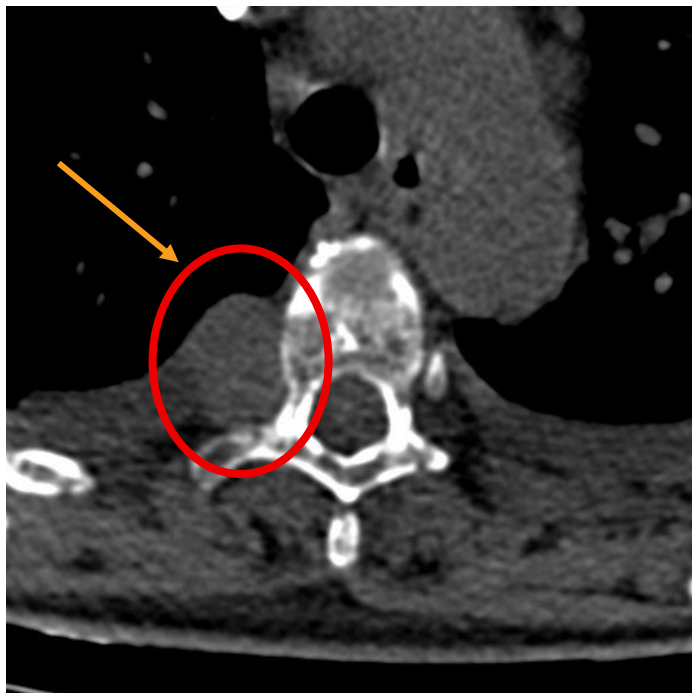
Tumoración dorsal en íntima relación con el margen lateral derecho de los cuerpos vertebrales T4 y T5.



Biopsia de tumoración: masa de células plasmáticas paravertebral dorsal derecha localizada entre los cuerpos T4-T5.

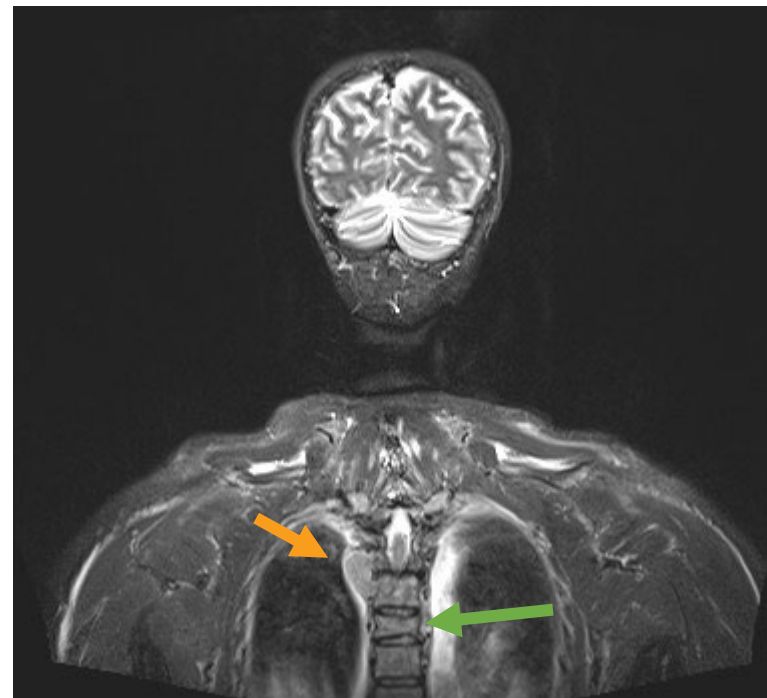
Diagnóstico por imagen

TC



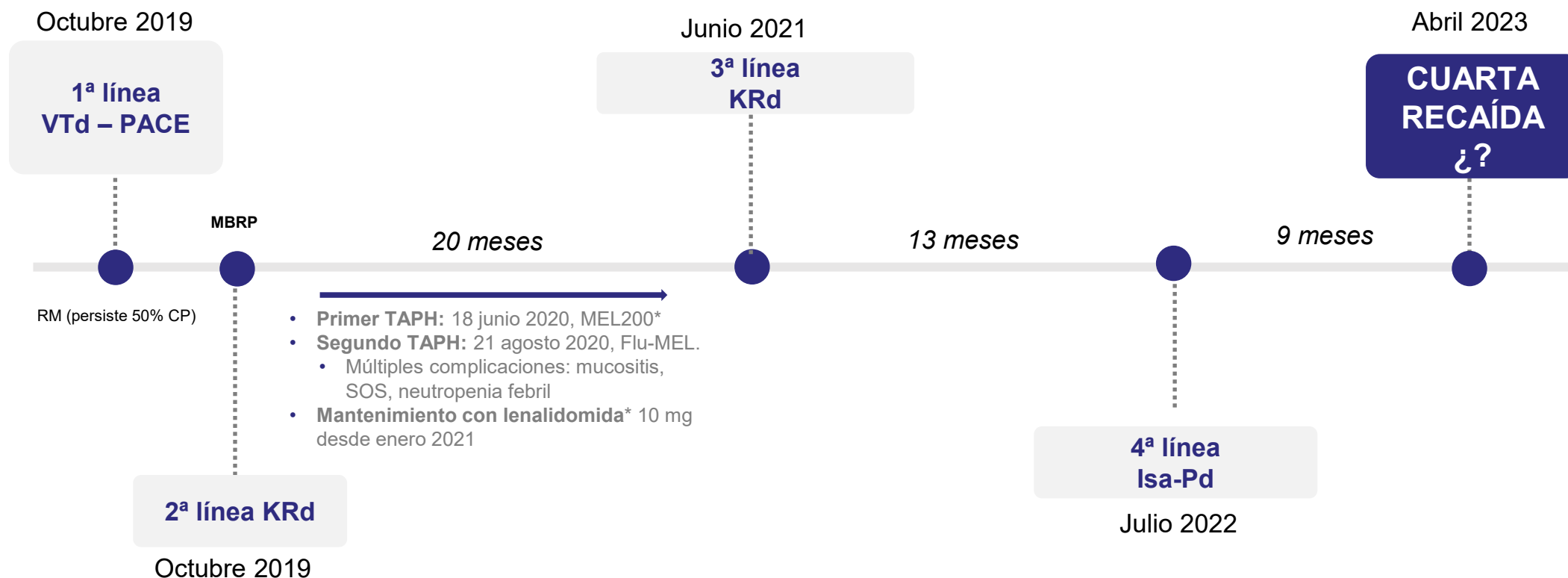
Masa de partes blandas en TC

RMN



Misma lesión en RMN (naranja),
aplastamiento vertebral (verde)

¿Cuál ha sido el camino terapéutico de la paciente?



*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

CIMA: Centro de Información de Medicamentos; **Flu-MEL:** fludarabina* y melfalán*; **Isa-Pd:** isatuximab*, pomalidomida* y dexametasona*; **KRd:** carfilzomib*, lenalidomida* y dexametasona*; **MBRP:** muy buena respuesta parcial; **MEL200:** melfalán* a dosis de 200 mg/m²; **MM:** mieloma múltiple; **PET:** tomografía por emisión de positrones; **RM:** respuesta mínima; **SOS:** síndrome de obstrucción sinusoidal; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; **VTd-PACE:** bortezomib*, talidomida* y dexametasona* + cisplatino*, doxorubicina*, ciclofosfamida* y etopósido*.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

¿Cómo estaba la paciente en el momento de la recaída?



Estado de la
paciente en la
última recaída

- **Abril 2023** (9 meses desde el inicio de la 4L): progresión bioquímica y ósea
- **Sufrió una meningitis por Listeria durante la 4L**
- **Edad de la paciente a la recaída: 65 años**
- **ECOG 1**
- **Paciente frágil** (IMWG Frailty Score simplificada =2¹)
- **Buen apoyo familiar**
- **Calidad de vida aceptable:** independencia parcial para actividades de la vida diaria

¿Cómo estaba la paciente en el momento de la recaída?

IMWG Frailty Score simplificada¹

Variable	Criterio de puntuación	Valor en la paciente	Puntos
Edad	0 = ≤75 1 = 76-80 2 = >80	≤75 años	0
Índice de Charlson (CCI)*	0 = ≤1 1 = >1	>1	1
ECOG PS	0 = ECOG 0 1 = ECOG 1 2 = ECOG ≥2	ECOG 1	1

Resultado: **2 puntos** → paciente **FRÁGIL[#]**

Tabla 1 modificada de Facon T, et al. Leukemia 2020.¹ Puede [comprobar la tabla completa](#) en el anexo de esta presentación

*La presencia de leucemia primaria y CRAB representan una puntuación de 4 en el índice de Charlson.² [#]La IMWG Frailty Score simplificada considera frágil un paciente con puntuación ≥2.¹
CCI: índice de comorbilidad de Charlson; ECOG PS: estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMWG: International Myeloma Working Group.
1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0. 2. Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

ANEXOS

Diapositiva 10 (I)

Table 1 ECOG proxy of IMWG algorithm of frailty

Category	Score
Age	
≤75 years	0
76–80 years	1
>80 years	2
Charlson Comorbidity Index	
≤1	0
>1	1
ECOG performance status	
0	0
1	1
≥2	2
Sum of scores	
Nonfrail	0–1
Frail	≥2

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, *IMWG* International Myeloma Working Group

1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0.

Datos de la paciente en la cuarta recaída



CM en suero medible



PET-TAC: plasmocitomas paravertebrales a varios niveles

¿Qué quieres conseguir con esta paciente?

- Mujer de 62 años
- MM que debutó con leucemia de células plasmáticas con alta carga tumoral al diagnóstico
- **CUÁDRUPLE REFRACTARIA[#], con citogenética de alto riesgo**
- Paciente frágil
- Buen soporte familiar y calidad de vida aceptable
- No CAR-T ni EC posibles

[#]Refractara a lenalidomida*, carfilzomib*, isatuximab* y pomalidomida*.

*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

CAR-T: terapia con células T con receptor de antígeno quimérico; **CIMA**: Centro de Información de Medicamentos; **EC**: ensayo clínico; **MM**: mieloma múltiple.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

¿Por qué talquetamab?

- Mujer de 62 años
- MM que debutó con leucemia de células plasmáticas con alta carga tumoral al diagnóstico
- **CUÁDRUPLE REFRACTARIA[#], con citogenética de alto riesgo**
- Paciente frágil
- Buen soporte familiar y calidad de vida aceptable
- No CAR-T ni EC posibles

[#]Refractara a lenalidomida*, carfilzomib*, isatuximab* y pomalidomida*.

*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

CAR-T: terapia con células T con receptor de antígeno quimérico; **CIMA**: Centro de Información de Medicamentos; **EC**: ensayo clínico; **MM**: mieloma múltiple.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Antes de iniciar el tratamiento^{1,2}

No infección activa



Reposición con Igs IV 0,4 g/kg si IgG <400 mg/dL



G-CSF si se precisa (en nuestra paciente, semanal)



Profilaxis infecciones[#]



Vacunación



Profilaxis antiherpética con aciclovir*



Profilaxis *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoxazol*)



Profilaxis antifúngica



Gripe estacional



Refuerzo COVID-19



Anti-varicela zóster



Vacuna antineumocócica



Calendario vacunal general actualizado

[#]Para más información, consulte la sección 4.4 de la Ficha Técnica de TALVEY®, donde se describe el tratamiento profiláctico para las infecciones. Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TALVEY® y deben recibir el tratamiento adecuado. Los antimicrobianos, incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales, se deben administrar conforme a las guías locales del centro. *Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
CIMA: Centro de Información de Medicamentos; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IV: intravenoso.

1. Rodríguez-Otero P, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol 2024; 25: e205–16; Supplement. 2. Rodríguez-Otero P, et al. European Expert Recommendations on Teclistamab Management for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.2026;26(3):e408-e420.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Inicio del tratamiento: abril 2023



TALQUETAMAB
Dosis objetivo: 0,8 mg/kg 2 semanas[^]

(DCEP hasta la autorización de talquetamab)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

[^]Para mayor información acerca de la pauta posológica de talquetamab consultar sección 4.2 de la Ficha Técnica. ^{*}Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

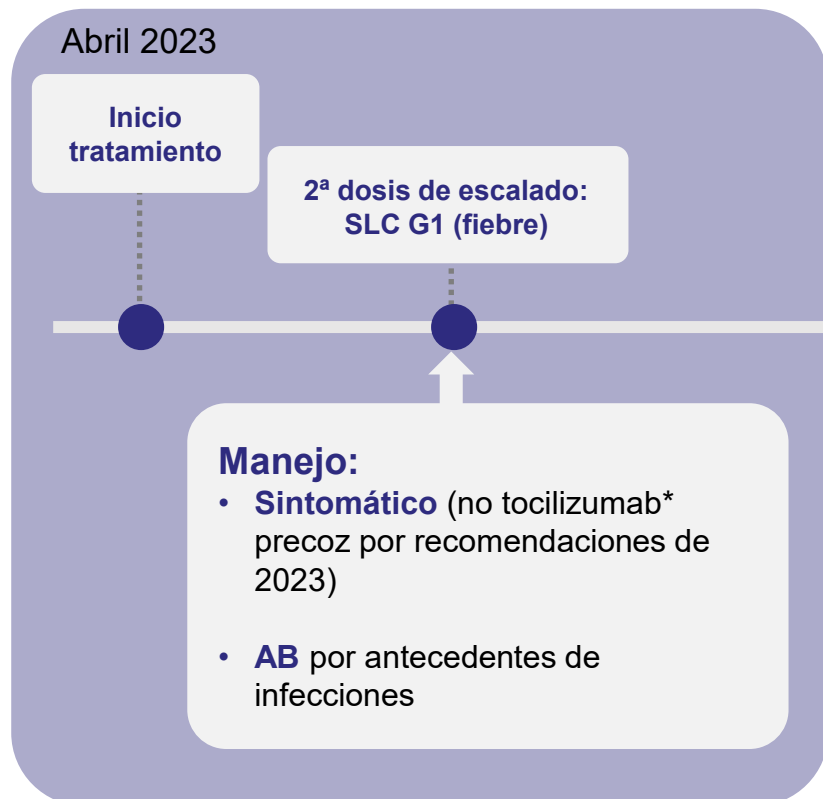
CIMA: Centro de Información de Medicamentos; DCEP: dexametasona*, ciclofosfamida*, etopósido* y cisplatino*.
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Johnson & Johnson

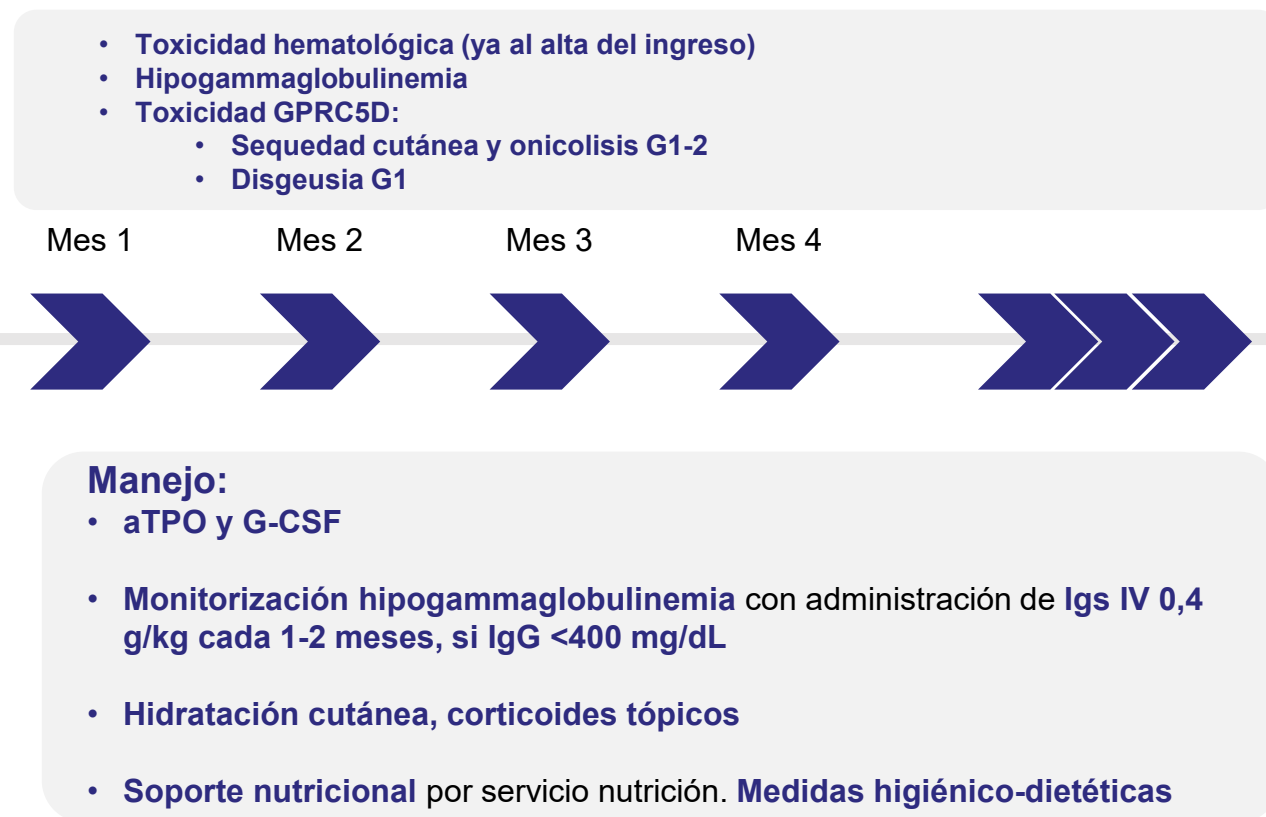
¿Qué efectos adversos ocurrieron durante el tratamiento con talquetamab?[^]



Durante el escalado de dosis



A lo largo del tratamiento



[^]Para mayor información acerca del perfil de seguridad de talquetamab consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica. Consulte las recomendaciones para el manejo de reacciones adversas tras la administración de TALVEY® que se indican en la sección 4.2 de su Ficha Técnica. *Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. **AB**: antibioterapia; **aTPO**: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **CIMA**: Centro de Información de Medicamentos; **G-CSF**: factor estimulante de colonias de granulocitos; **SLC**: Síndrome de Liberación de Citoquinas. Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Evolución clínica, tras 4 dosis plenas



01

Desaparición del CM

02

Negativización de la IF

03

Normalización del cociente CLL κ/λ

04

Ausencia de plasmocitomas palpables

05

Independiente de diálisis

¿Cómo se encontraba la paciente en ese momento?

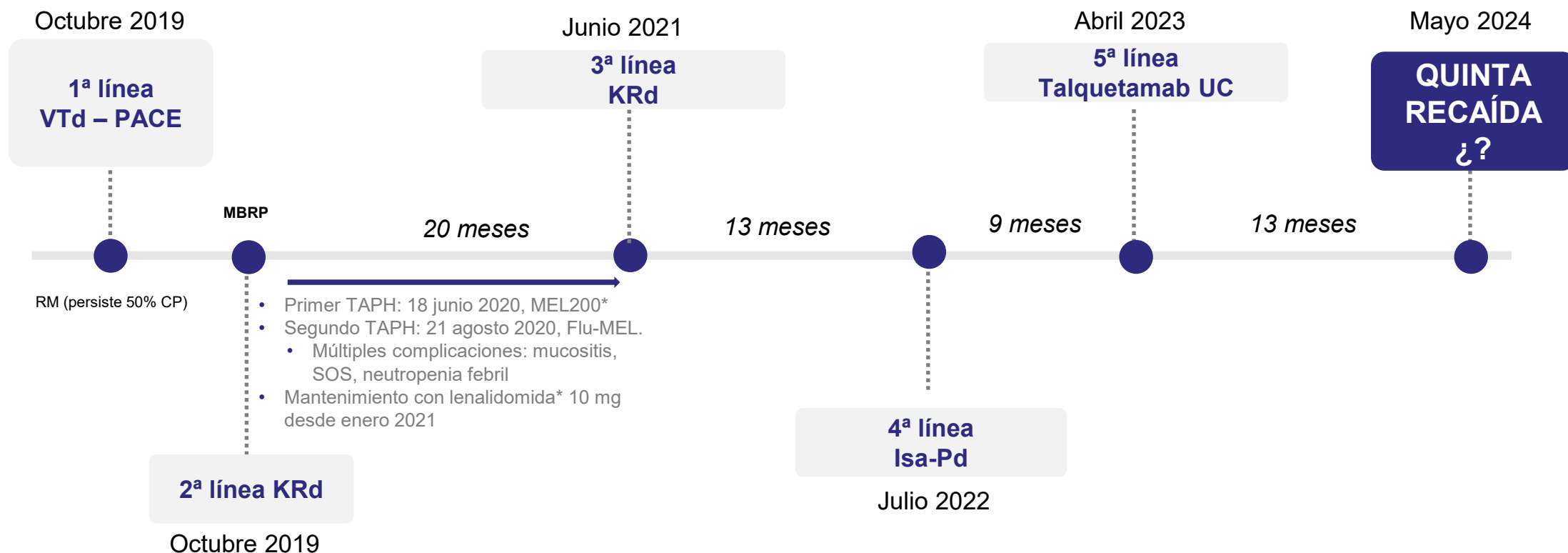


La paciente es de muy alto riesgo; antes de talquetamab había recibido múltiples líneas de tratamiento y estaba muy deprimida y con poca previsión de que fuera a funcionar un próximo tratamiento

Durante ~1 año de tratamiento con talquetamab:

- Ha **mejorado la astenia franca** que presentaba al inicio, **y los dolores** en las regiones con plasmocitomas (como el dolor en clavícula).
- Ha presentado **sequedad cutánea y de mucosas como síntoma principal**.
- La **administración quincenal** ha impactado **positivamente en su calidad de vida**.
- Han **disminuido las infecciones y los ingresos hospitalarios** por esta causa.

¿Cuál ha sido el camino terapéutico de la paciente?



*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

CIMA: Centro de Información de Medicamentos; **Flu-MEL:** fludarabina* y melfalán*; **Isa-Pd:** isatuximab*, pomalidomida* y dexametasona*; **KRd:** carfilzomib*, lenalidomida* y dexametasona*; **MBRP:** muy buena respuesta parcial;

MEL200: melfalán* a dosis de 200 mg/m²; **MM:** mieloma múltiple; **PET:** tomografía por emisión de positrones; **RM:** respuesta mínima; **SOS:** síndrome de obstrucción sinusoidal; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores

hematopoyéticos; **UC:** uso compasivo; **VTd-PACE:** bortezomib*, talidomida* y dexametasona* + cisplatino*, doxorubicina*, ciclofosfamida* y etopósido*.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

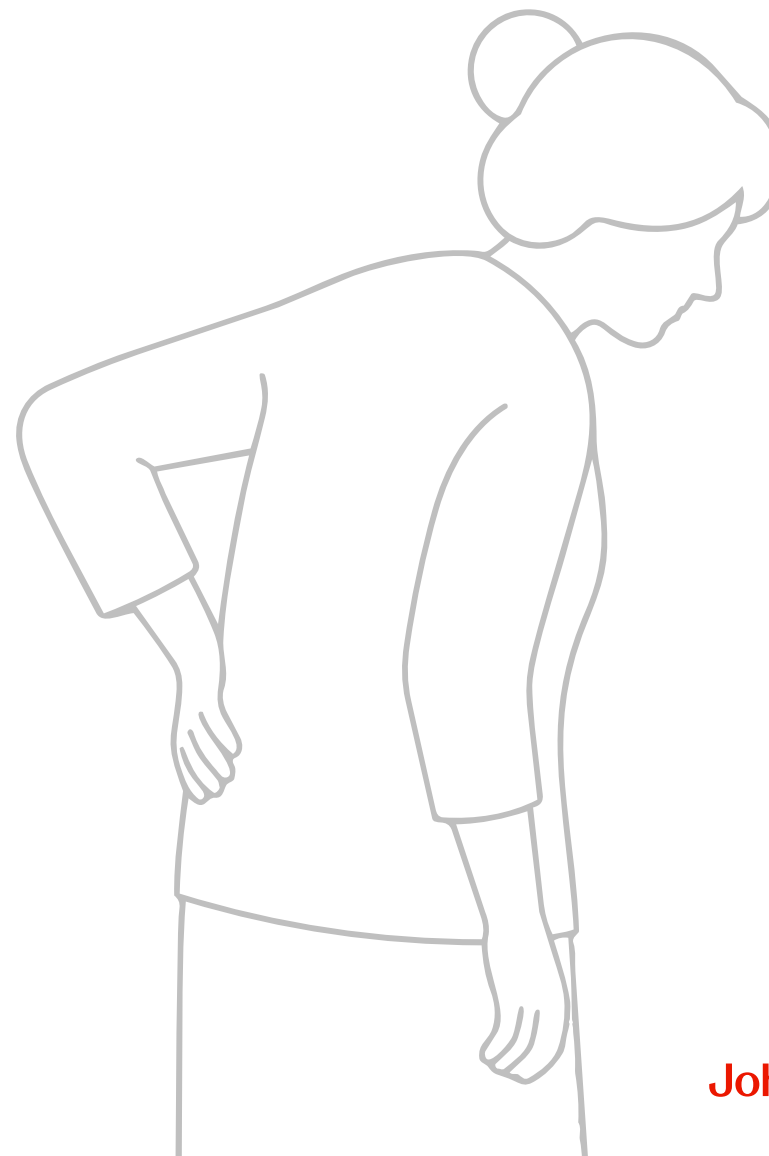
¿Cómo estaba la paciente en el momento de la recaída?

Mayo 2024 (11 meses tras iniciar talquetamab)

- Aparición de **nuevo plasmocitoma en clavícula**
- **Masa de partes blandas**
- Nuevas **lesiones en fémur**
- **Recaída bioquímica con inmunoparesia**
- **ECOG 2**

Se le administra RT

Aunque ha mejorado su IR y ya es independiente de diálisis, la paciente mantiene su estado de fragilidad, debido a su comorbilidad



¿Cómo estaba la paciente en el momento de la recaída?

IMWG Frailty Score simplificada¹

Variable	Criterio de puntuación	Valor en la paciente	Puntos
Edad	0 = ≤75 1 = 76-80 2 = >80	≤75 años	0
Índice de Charlson (CCI)*	0 = ≤1 1 = >1	>1	1
ECOG PS	0 = ECOG 0 1 = ECOG 1 2 = ECOG ≥2	ECOG 1	1

Resultado: **2 puntos** → paciente **FRÁGIL**[#]

Tabla 1 modificada de Facon T, et al. Leukemia 2020.¹ Puede [comprobar la tabla completa](#) en el anexo de esta presentación

*La presencia de leucemia primaria y CRAB representan una puntuación de 4 en el índice de Charlson.² [#]La IMWG Frailty Score simplificada considera frágil un paciente con puntuación ≥2.¹
CCI: índice de comorbilidad de Charlson; ECOG PS: estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMWG: International Myeloma Working Group.
1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0. 2. Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

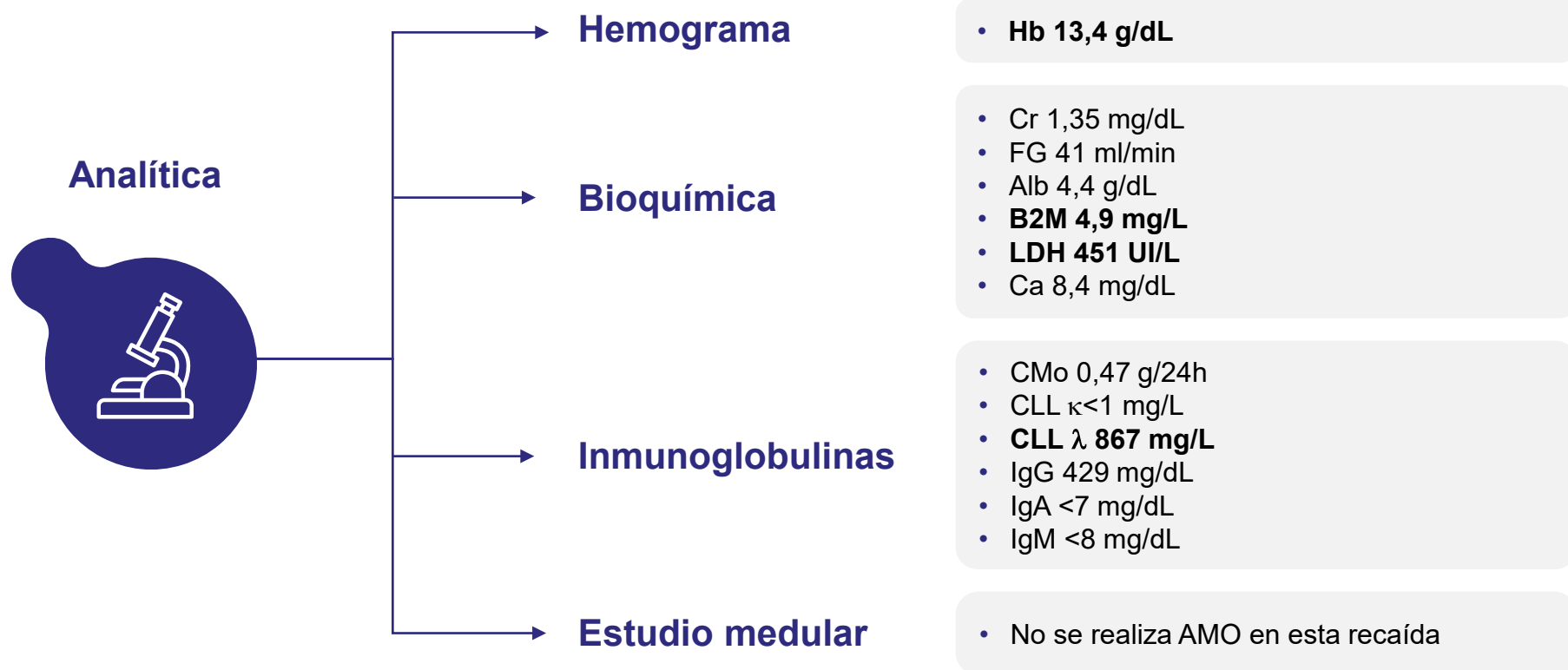
Table 1 ECOG proxy of IMWG algorithm of frailty

Category	Score
Age	
≤75 years	0
76–80 years	1
>80 years	2
Charlson Comorbidity Index	
≤1	0
>1	1
ECOG performance status	
0	0
1	1
≥2	2
Sum of scores	
Nonfrail	0–1
Frail	≥2

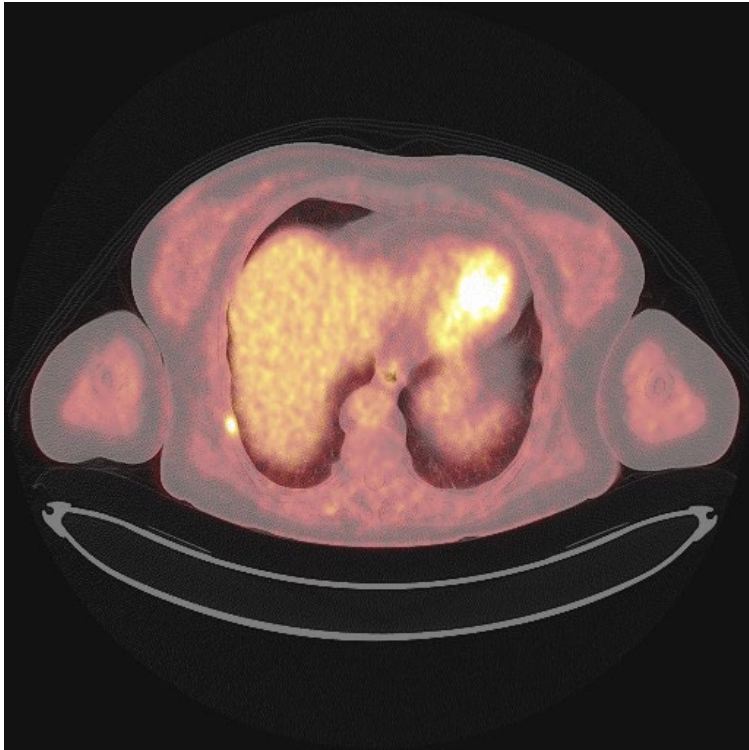
ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, *IMWG* International Myeloma Working Group

1. Facon T, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST trial. *Leukemia*. 2020;34:224-233. doi: 10.1038/s41375-019-0539-0.

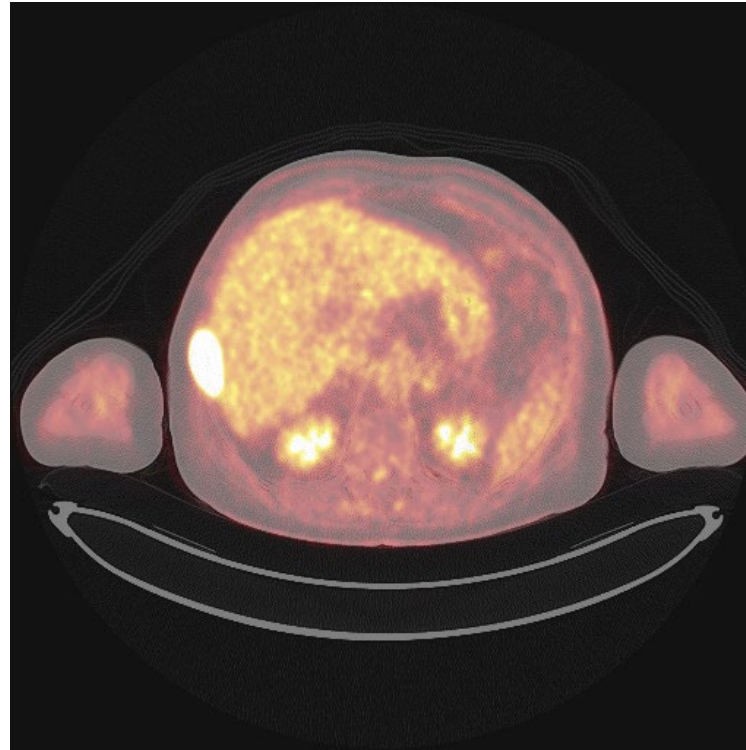
Datos de la paciente en la quinta recaída



PET



Lesión puntiforme en 8ª costilla derecha



Noveno arco costal derecho, con masa de partes blandas acompañante



Lesión puntiforme en fémur izquierdo

¿Qué quieres conseguir con esta paciente?

- Mujer de 63 años
- MM que debutó con leucemia de células plasmáticas con alta carga tumoral al diagnóstico
- **QUÍNTUPLE REFRACTARIA[#], con citogenética de alto riesgo**
- Frágil, con inmunoparesia
- Buen soporte familiar y calidad de vida aceptable
- No CAR-T ni EC posibles

[#]Refractara a lenalidomida*, carfilzomib*, isatuximab*, pomalidomida* y talquetamab*.

*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

CAR-T: terapia con células T con receptor de antígeno quimérico; **CIMA**: Centro de Información de Medicamentos; **EC**: ensayo clínico; **MM**: mieloma múltiple.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

¿Por qué teclistamab?

- Mujer de 63 años
- MM que debutó con leucemia de células plasmáticas con alta carga tumoral al diagnóstico
- **QUÍNTUPLE REFRACTARIA[#], con citogenética de alto riesgo**
- Frágil, con inmunoparesia
- Buen soporte familiar y calidad de vida aceptable
- No CAR-T ni EC posibles

[#]Refractara a lenalidomida*, carfilzomib*, isatuximab*, pomalidomida* y talquetamab*.

*Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

CAR-T: terapia con células T con receptor de antígeno quimérico; **CIMA**: Centro de Información de Medicamentos; **EC**: ensayo clínico; **MM**: mieloma múltiple.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Antes de iniciar el tratamiento^{1,2}

No infección activa



Reposición con Igs IV 0,4 g/kg si IgG <400 mg/dL



G-CSF si se precisa (en nuestra paciente, semanal)



Profilaxis infecciones[#]



Vacunación



Profilaxis antiherpética con aciclovir*



Profilaxis *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim-sulfametoxazol*)



Profilaxis antifúngica (fluconazol*)



Gripe estacional



Refuerzo COVID-19



Anti-varicela zóster



Vacuna antineumocócica



Calendario vacunal general actualizado

[#]Para más información, consulte la sección 4.4 de la Ficha Técnica de TECVAYLI®, donde se describe el tratamiento profiláctico para las infecciones. Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI® y deben recibir el tratamiento adecuado. Los antimicrobianos, incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales, se deben administrar conforme a las guías locales del centro. *Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

1. Rodríguez-Otero P, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2024; 25: e205–16; Supplement. 2. Rodríguez-Otero P, et al. European Expert Recommendations on Teclistamab Management for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*.2026;26(3):e408-e420.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Inicio del tratamiento: mayo 2024



TECLISTAMAB
Dosis objetivo: 1,5 mg/kg SC semanal*

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

*Para mayor información acerca de la pauta posológica de teclistamab consultar sección 4.2 de la Ficha Técnica.

SC: subcutáneo.

Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz.

Johnson&Johnson

¿Qué efectos adversos ocurrieron durante el tratamiento con teclistamab[^]



Durante el escalado de dosis

Mayo 2024

Inicio
tratamiento

A las 28 h SLC G2:
Fiebre + desaturación + hipotensión

Manejo:

- Tocilizumab* DU y dexametasona* 10 mg/6 h x 3 días
- Se extraen HC y se inicia piperacilina-tazobactan*

Evolución:

- Se resuelve el cuadro por completo y se reanuda el tratamiento.
- Se suspende AB por negatividad de HC

1ª dosis completa
Alta a las 24 h de la
administración.
Administración
ambulatoria.

A lo largo del tratamiento

- Infecciones respiratorias leves, principalmente respiratorias víricas
- Hipogammaglobulinemia

Mes 1

Mes 2

Mes 3

Mes 4



Manejo:

- Ambulatorio: tratamiento precoz con AB
- Monitorización hipogammaglobulinemia con administración de Igs IV 0,4 g/kg cada 2 meses, si IgG <400 mg/dL
- Se precisó de ingreso hospitalario en 1 ocasión por COVID

[^]Para mayor información acerca del perfil de seguridad de teclistamab consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica. Consulte las acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI[®] que se indican en la sección 4.2 de su Ficha Técnica. *Para mayor información acerca de los medicamentos mencionados consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
AB: antibioterapia; CIMA: Centro de Información de Medicamentos; DU: dosis única; HC: hemocultivos; SLC: síndrome de liberación de citocinas.
Caso clínico real cedido por: Dra Teresa de Soto y Dra Ana López, Hematología, H.U. La Paz

Evolución clínica



01

RC desde junio de 2024

02

En **enero 2025** pasa a **pauta quincenal** por RC y PET negativo

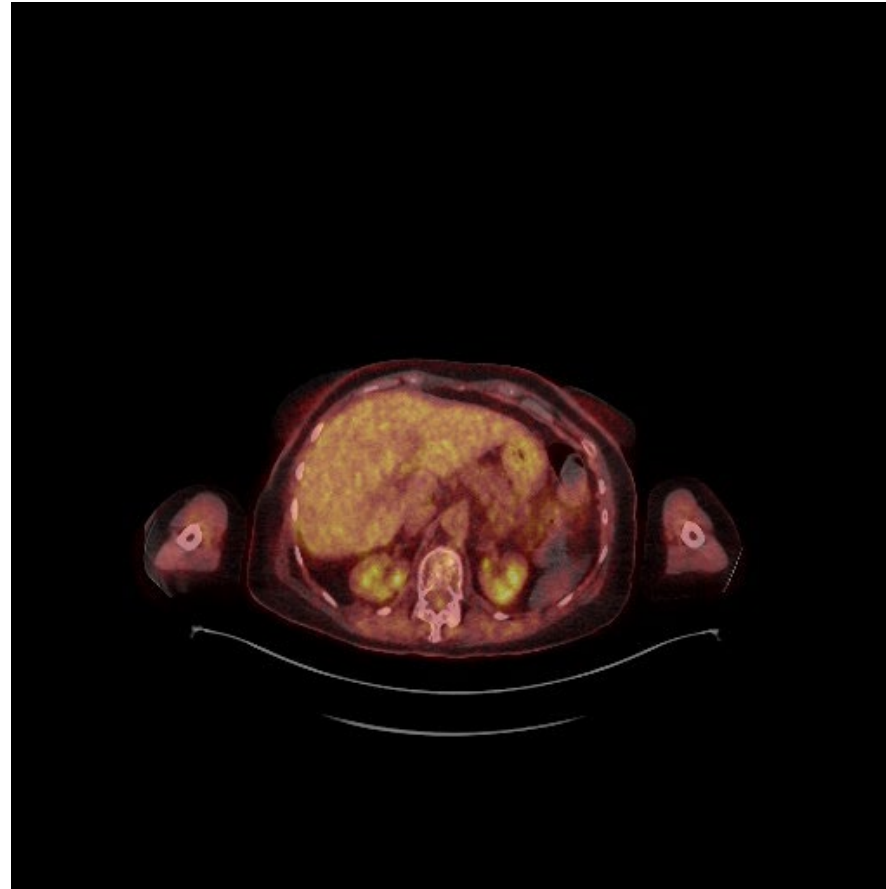
03

En junio de 2026, **ha completado 25 meses de tratamiento, manteniendo la respuesta**

04

Desde el inicio de teclistamab, **un solo ingreso por COVID**

PET



Noveno arco costal derecho: se aprecia la desaparición de la lesión de partes blandas y costal

¿Cómo se encuentra ahora la paciente?

Tras dos años de tratamiento, la paciente presenta respuesta completa, logrando espaciar progresivamente la administración. Cambiar de diana tuvo un muy buen resultado a pesar de la refractariedad y agresividad de la enfermedad

Ha cambiado por completo su calidad de vida:

- Ha mejorado notablemente su **estado de ánimo**, realiza más actividades y se muestra más tranquila respecto al pronóstico.
- Ha pasado de ingresos hospitalarios mensuales a **más de un año sin ingresos por infecciones**, gracias al manejo adecuado del tratamiento.



**¡Muchas
gracias!**



Fichas técnicas

TALVEY® y TECVAYLI®

TALVEY® disponible en:

<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0233.pdf>

TECVAYLI® disponible en:

<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0220.pdf>

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TALVEY 2 mg/ml solución inyectable
TALVEY 40 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TALVEY 2 mg/ml solución inyectable

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

TALVEY 40 mg/ml solución inyectable

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

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

Excipientes con efecto conocido

Cada dosis contiene 0,4 mg/ml de polisorbato 20.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

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

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

Tabla 1: Dosis de TALVEY recomendada

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

^a La dosis se basa en el peso corporal actual y se debe administrar por vía subcutánea.

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

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

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

Duración del tratamiento

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

Medicamentos previos al tratamiento

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

- Corticosteroides (dexametasona 16 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)
- Antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)
- Antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)

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

Prevención de la infección

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

Retrasos en la administración

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

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

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

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

Modificaciones de las dosis en caso de reacciones adversas

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

Consulte en las Tablas 3 y 4 las medidas recomendadas para el manejo del SLC y del ICANS.

Consulte en la Tabla 6 las modificaciones de las dosis recomendadas para otras reacciones adversas.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

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

Tabla 3: Recomendaciones para el manejo del SLC

Grado del SLC*	Acciones con TALVEY	Tocilizumab ^b	Corticosteroides ^c
Grado 1 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del SLC. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY.	Se puede considerar.	No aplicable
Grado 2 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: - Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o - Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo* o soplado	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del SLC. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY. Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab ^c por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.	Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.
Grado 3 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: - Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o - Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo*, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi	<u>Duración < 48 horas</u> Según grado 2. <u>Recurrente o duración > 48 horas</u> Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.	Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.

Grado 4 Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ con: - Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluida vasopresina), o - Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.	Según lo indicado anteriormente, o administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico. Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos ^e .
--	--	--	--

^a Basado en la clasificación de la ASTCT para el SLC (Lee et al 2019).

^b Consulte la ficha técnica de tocilizumab para mayor información.

^c Trate el SLC que no responde al tratamiento conforme a las guías locales.

^d Atribuido al SLC. Puede que la fiebre no siempre esté presente de forma concomitante con la hipotensión o la hipoxia dado que ésta puede estar enmascarada por intervenciones tales como los antipiréticos o la terapia anticitocina (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

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

Toxicidad neurológica, incluido ICANS

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

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del ICANS

Grado del ICANS ^{a, b}	SLC concomitante	SLC no concomitante
Grado 1 Puntuación ICE ^c 7-9 o nivel de consciencia disminuido ^d : despierta espontáneamente.	Manejo del SLC según la Tabla 3. Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	

Grado 2 Puntuación ICE ^c 3-6 o nivel de consciencia disminuido ^d : despierta al sonido de la voz.	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del SLC. Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona* por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona* por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
	Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario. Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.	
Grado 3 Puntuación ICE ^c 0-2 (Si la puntuación ICE es 0 pero el paciente está despierto (por ejemplo, despierto con afasia global) y puede realizar la evaluación) o nivel de consciencia disminuido ^d : despierta solo al estímulo táctil, o convulsiones ^d , sean: - cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o - episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, o elevación de la presión intracraneal: edema focal/local en la neuroimagen ^d .	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del SLC. Administrar 10 mg de dexametasona* por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona* por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
	Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario. <u>Primera aparición:</u> Suspender la administración de TALVEY hasta la resolución del ICANS. Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TALVEY. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización. <u>Recurrente:</u> Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY.	

Grado 4 Puntuación ICE ^a 0 (El paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE) o nivel de consciencia disminuido ^d sea: • que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o • estupor o coma, o convulsiones ^d , sean: • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno entremedias al valor inicial, o manifestaciones motoras ^d : • debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, o elevación de la presión intracraneal/edema cerebral ^d con signos/síntomas tales como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del nervio craneal VI, o • papiledema, o • triada de Cushing	Administrar tocilizumab según la Tabla 3 para el manejo del SLC. Administrar 10 mg de dexametasona ^a por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente. O bien, considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 o más días.	Administrar 10 mg de dexametasona ^a por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente. O bien, considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días; si el paciente mejora, manejar según lo indicado anteriormente.
	Interrumpir definitivamente el tratamiento con TALVEY. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario. En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución local a llevar a cabo.	

^a El manejo viene determinado por el acontecimiento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

^b Clasificación de la ASTCT 2019 para el ICANS.

^c Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la Encefalopatía Asociada a Células Inmunoefectoras (ICE), evaluar: **Orientación** (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Denominación** (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); **Seguimiento de órdenes** (por ejemplo, «muéstreme 2 dedos» o «cierra los ojos y saque la lengua» = 1 punto); **Escritura** (capacidad para redactar una oración normal = 1 punto); y **Atención** (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^d No atribuible a ninguna otra causa.

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

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

Reacción adversa	Gravedad ^a	Medidas
Toxicidad neurológica ^a (excluyendo ICANS)	Grado 1	Suspender la administración de TALVEY hasta que los síntomas de toxicidad neurológica se resuelvan o estabilicen^b.
	Grado 2 Grado 3 (Primera aparición)	- Suspender la administración de TALVEY hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a Grado 1 o inferior^b. - Proporcionar tratamiento de soporte.

	Grado 3 (Recurrente) Grado 4	- Interrumpir permanentemente la administración de TALVEY. - Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.
--	---------------------------------	---

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

^b Véase la Tabla 2 para recomendaciones sobre la reanudación de TALVEY tras retrasos de dosis.

Otras reacciones adversas

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

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

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Infecciones graves (ver sección 4.4)	Todos los grados	- No administrar el esquema de escalado de dosis de TALVEY en pacientes con una infección activa. - Suspender la administración de TALVEY en la fase de escalada de dosis hasta que se resuelva la infección.
	Grado 3-4	Suspender la administración de TALVEY durante la fase de tratamiento hasta que la infección mejore a grado 2 o inferior.
Citopenias (ver sección 4.4)	Cifra absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	Suspender la administración de TALVEY hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $0,5 \times 10^9/l$ o superior.
	Neutropenia febril	Suspender la administración de TALVEY hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $1,0 \times 10^9/l$ o superior y la fiebre se haya resuelto.
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	Suspender la administración de TALVEY hasta que el valor de hemoglobina sea de 8 g/dl o superior.
	Cifra de plaquetas inferior a 25 000/ μ l Cifra de plaquetas entre 25 000/ μ l y 50 000/ μ l con hemorragia	Suspender la administración de TALVEY hasta que la cifra de plaquetas sea de 25 000/μl o superior y no haya evidencia de hemorragia.
Toxicidad oral, incluida pérdida de peso (ver sección 4.4)	Toxicidad que no responde al tratamiento de soporte	Suspender la administración de TALVEY hasta que se establezca o mejore, y considerar la reanudación con un esquema modificado como se indica a continuación: - Si la dosis actual es de 0,4 mg/kg semanales, cambiar a 0,4 mg/kg cada dos semanas. - Si la dosis actual es de 0,8 mg/kg cada dos semanas, cambiar a 0,8 mg/kg cada cuatro semanas.
Reacciones cutáneas, incluidos los trastornos de las uñas (ver sección 4.4)	Grado 3-4	Suspender la administración de TALVEY hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o a los valores iniciales.
Otras reacciones adversas no hematológicas ^a (ver sección 4.8)	Grado 3-4	Suspender la administración de TALVEY hasta que la reacción adversa mejore a grado 1 o a los valores iniciales.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

TALVEY es solo para uso subcutáneo.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

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

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

de su dosis anterior, se les debe administrar medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TALVEY (ver sección 4.2).

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

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

Toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

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

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

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

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

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

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

Manejo de las toxicidades neurológicas

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

Toxicidad oral

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

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

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

Infecciones graves

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

Hipogammaglobulinemia

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

Citopenias

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

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

Reacciones cutáneas

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

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

Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas se puede ver reducida debido al tratamiento con TALVEY. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante o después del tratamiento con TALVEY. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

En caso de exposición imprevista durante el embarazo, ver la sección 4.6.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

Excipientes

Sodio

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

Polisorbato 20

Este medicamento contiene 0,4 mg/ml de polisorbato 20. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

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

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

Embarazo

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

desconocen. No se recomienda utilizar TALVEY en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron SLC (77 %), disgeusia (72 %), hipogammaglobulinemia (67 %), trastorno de las uñas (56 %), dolor musculoesquelético (48 %), anemia (47 %), fatiga (43 %), pérdida de peso (40 %), erupción (39 %), trastorno de la piel (37 %), boca seca (36 %), neutropenia (35 %), pirexia (33 %), xerosis (32 %), trombocitopenia (30 %), infección del tracto respiratorio superior (29 %), linfopenia (27 %), disfagia (24 %), diarrea (25 %), prurito (23 %), tos (23 %), dolor (22 %), apetito disminuido (22 %) y cefalea (20 %).

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

A continuación, se citan las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Infección bacteriana*	Muy frecuente	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Infección por hongos*	Muy frecuente	39 (12 %)	1 (0,3 %)
COVID-19 [§]	Muy frecuente	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuente	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis [§]	Frecuente	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Neumonía*	Frecuente	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Infección vírica*	Frecuente	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia*	Muy frecuente	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemia*	Muy frecuente	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocitopenia	Muy frecuente	101 (30 %)	71 (21 %)
Linfopenia	Muy frecuente	91 (27 %)	83 (25 %)
Leucopenia	Muy frecuente	62 (18 %)	38 (11 %)
Hemorragia ¹	Frecuente	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Neutropenia febril	Frecuente	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuente	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hipogammaglobulinemia ²	Muy frecuente	227 (67 %)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	Muy frecuente	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hipopotasemia	Muy frecuente	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hipofosfatemia*	Muy frecuente	49 (15 %)	21 (6 %)
Hipomagnesemia	Muy frecuente	35 (11 %)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras*	Muy frecuente	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopatía ³	Muy frecuente	36 (11 %)	0
Cefalea*	Muy frecuente	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Disfunción motora ⁴	Muy frecuente	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Mareo*	Muy frecuente	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Neuropatía sensitiva ⁵	Muy frecuente	34 (10 %)	0
Ataxia	Poco frecuente	1 (0,3 %)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos*	Muy frecuente	78 (23 %)	0
Disnea ⁶	Muy frecuente	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Trastornos gastrointestinales			
Disgeusia ⁷	Muy frecuente	245 (72 %)	0
Boca seca ²	Muy frecuente	122 (36 %)	0
Disfagia	Muy frecuente	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diarrea	Muy frecuente	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Estomatitis ⁸	Muy frecuente	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Náuseas	Muy frecuente	64 (19 %)	0
Estreñimiento	Muy frecuente	61 (18 %)	0
Dolor oral*	Muy frecuente	42 (12 %)	0
Dolor abdominal*	Muy frecuente	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Vómitos	Muy frecuente	34 (10 %)	2 (0,6 %)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuente	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Trastorno de la piel*	Muy frecuente	124 (37%)	0
Xerosis ⁹	Muy frecuente	109 (32 %)	0
Prurito	Muy frecuente	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Trastorno de las uñas*	Muy frecuente	191 (56 %)	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	31 (9%)	0
Alopecia	Frecuente	30 (9 %)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético*	Muy frecuente	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	Muy frecuente	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Peso disminuido	Muy frecuente	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Pirexia*	Muy frecuente	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Dolor*	Muy frecuente	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Edema ¹⁰	Muy frecuente	59 (17 %)	0
Reacción en la zona de inyección ¹¹	Muy frecuente	45 (13 %)	0
Escalofríos	Muy frecuente	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Exploraciones complementarias			
Fibrinógeno disminuido	Muy frecuente	52 (15 %)	12 (3,5 %)
TPa prolongado	Muy frecuente	49 (15 %)	0
Elevación de las transaminasas ¹²	Muy frecuente	48 (14 %)	12 (3,5 %)
INR elevada	Muy frecuente	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Elevación de la gamma-glutamil transferasa	Muy frecuente	36 (11 %)	16 (4,7 %)

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

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

* Término genérico

Incluye desenlaces mortales

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

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

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

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

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

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

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

8 Estomatitis incluye: queratitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, molestia oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, estomatitis, lengua hinchada, molestia en la lengua, eritema de la lengua, edema de la lengua y ulceración de la lengua.

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

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

11 Reacción en la zona de inyección incluye: molestia en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, placa en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección y reacción en la zona de inyección.

12 Elevación de las transaminasas incluye: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa y elevación de las transaminasas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Síndrome de liberación de citocinas

En MonumentAL-1 (N = 339), el SLC se produjo en el 77 % de los pacientes. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en el 1,5 % de los pacientes. El treinta y uno por ciento (31 %) de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de acontecimientos se produjeron durante la fase de escalada de dosis después de la dosis de 0,01 mg/kg (29 %), la dosis de 0,06 mg/kg (44 %), la dosis de 0,3 mg/kg (para pacientes que recibieran una dosis quincenal [cada 2 semanas]; 33 %) o la dosis inicial de tratamiento (0,4 mg/kg [30 %] o 0,8 mg/kg [12 %]). En menos del 4 % de los pacientes los acontecimientos de SLC se produjeron a partir de la semana 5; todos los acontecimientos fueron de grado 1. La mediana del

tiempo transcurrido hasta la aparición del SLC fue de 27 horas desde la última dosis, el 91 % de los acontecimientos se produjeron en las 48 horas siguientes a la última dosis y la mediana de la duración fue de 17 horas. Se utilizaron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar el SLC en el 39 %, el 5 % y el 3,5 % de los acontecimientos de SLC, respectivamente. Los signos y síntomas clínicos del SLC fueron, entre otros, pirexia (76 %), hipotensión (15 %), escalofríos (12 %), hipoxia (7 %), cefalea (4,7 %), taquicardia (5 %) y elevación de las transaminasas (aspartato aminotransferasa [1,5 %] y alanina aminotransferasa [0,9 %]).

Toxicidades neurológicas

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

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

Toxicidad oral

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

Infecciones graves

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

Hipogammaglobulinemia

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

Reacciones cutáneas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de TALVEY en monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en un ensayo de un solo grupo, abierto y multicéntrico (MonumenTAL-1). El estudio incluía a pacientes que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Se excluyeron del estudio los pacientes que habían recibido tratamiento redireccionador de linfocitos T en los últimos 3 meses, que habían experimentado SLC previo de grado 3 o superior relacionado con cualquier tratamiento redireccionador de linfocitos T, que habían recibido un trasplante alogénico de células madre en los últimos 6 meses, trasplante autólogo de células madre en un plazo de 3 meses, que habían sufrido un ictus o convulsiones en los últimos 6 meses, afectación del SNC o signos clínicos de afectación meníngea del mieloma múltiple, o leucemia de células plasmáticas, síndrome de POEMS,

amiloidosis primaria de cadenas ligeras y antecedentes activos o documentados de enfermedad autoinmune, a excepción del vitíligo, dermatitis atópica infantil resuelta y enfermedad de Grave previa que era eutiroides según los síntomas clínicos y las pruebas analíticas.

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

De los 143 pacientes tratados con TALVEY 0,4 mg/kg semanales que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad era de 67 (rango: 46 a 86) años, el 55 % eran varones, el 90 % eran blancos y el 8 % negros o afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango: 2 a 13) tratamientos previos, y el 78 % de los pacientes habían recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El noventa y cuatro por ciento (94 %) de los pacientes fueron refractarios a su último tratamiento, y el 74 % refractarios a un inhibidor del proteasoma, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo anti-CD38. De los 132 pacientes de los que se disponía de datos citogenéticos iniciales, los factores citogenéticos de alto riesgo (presencia de t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)) estaban presentes en el 31 % de los pacientes. El veintitrés por ciento (23 %) de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

De los 145 pacientes tratados con TALVEY 0,8 mg/kg quincenales (cada dos semanas) que no habían estado expuestos a un tratamiento previo redireccionador de linfocitos T, la mediana de edad era de 67 (rango: 38 a 84) años, el 57 % eran varones, el 86 % eran blancos y el 6 % negros o afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango: 2 a 17) tratamientos previos, y el 79 % de los pacientes habían recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El noventa y cuatro por ciento (94 %) de los pacientes fueron refractarios a su último tratamiento, y el 69 % refractarios a un inhibidor del proteasoma, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo anti-CD38. De los 128 pacientes de los que se disponía de datos citogenéticos iniciales, los factores citogenéticos de alto riesgo (presencia de t(4;14), t(14;16) y/o del(17p)) estaban presentes en el 29 % de los pacientes. El veintiséis por ciento (26 %) de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

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

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

	0,4 mg/kg semanales ^a (N = 143)
Tasa de respuesta global (TRG = RCe+RC+MBRP+RP)	106 (74,1 %)
IC del 95 % (%)	(66,1; 81,1)
Respuesta completa estricta (RCe)	23,8 %
Respuesta completa (RC)	9,8 %
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	25,9 %
Respuesta parcial (RP)	14,7 %
Duración de la respuesta (DR)	
Número de pacientes que responden al tratamiento	106
Mediana de DR (IC del 95 %) (meses)	9,5 (6,7; 13,3)
Tiempo hasta la primera respuesta	
Número de pacientes que responden al tratamiento	106
Mediana (rango) (meses)	1,2 (0,2; 10,9)

Tasa de negatividad de la EMR ^a	
Tasa de negatividad de la EMR en todos los pacientes tratados, n (%)	44 (30,8 %)
IC del 95 % (%)	(23,3; 39,0)
Tasa de negatividad de la EMR ^b en pacientes que logran RC o RCe	
Número de pacientes con RC o mejor	N = 48
Tasa de negatividad de la EMR, n (%)	26 (54,2 %)
IC del 95 % (%)	(39,2; 68,6)

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

^a La tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a 10⁻⁴) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la progresión de la enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

^b Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10⁻⁴) en los 3 meses posteriores a la consecución de la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

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

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

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

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

^a La tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a 10⁻⁴) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la progresión de la enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

^b Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10⁻⁴) en los 3 meses posteriores a la consecución de la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

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

Inmunogenicidad

En el estudio MonumenTAL-1, se evaluó la presencia de anticuerpos frente a talquetamab en 363 pacientes tratados con monoterapia subcutánea con talquetamab a dosis de 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales (cada 2 semanas), con o sin tratamiento previo redireccionador de linfocitos T. Tras el tratamiento con 0,4 mg/kg semanales o 0,8 mg/kg quincenales (cada 2 semanas), 130 de 363 pacientes (35,8 %) desarrollaron anticuerpos contra talquetamab. La incidencia de aparición de anticuerpos neutralizantes contra talquetamab durante el tratamiento fue del 18,2 % (66/363).

No se observó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos contra talquetamab en la farmacocinética, la seguridad ni la eficacia del talquetamab.

Población pediátrica

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dosis semanal de 0,4 mg/kg

Talquetamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,005 a 0,8 mg/kg semanales (0,0125 a 2 veces la dosis semanal recomendada de 0,4 mg/kg). La proporción de acumulación media entre la 1ª y la 7ª dosis semanal de talquetamab de 0,4 mg/kg fue de 3,9 y 4,5 veces para la C_{max} y el AUC₀₋₂₄, respectivamente.

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

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

Parámetros farmacocinéticos	1ª dosis de 0,4 mg/kg	7ª dosis de 0,4 mg/kg
T _{max} (días)	2,93 (0,98 - 7,75) (n = 21)	2,01 (0,94 - 5,97) (n = 13)
C _{max} (ng/ml)	1 568 ± 1 185 (n = 21)	3 799 ± 2 411 (n = 13)
C _{valle} (ng/ml)	178 ± 124 (n = 19)	2 548 ± 1 308 (n = 13)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	178 101 ± 130 802 (n = 17)	607 297 ± 371 399 (n = 10)

T_{max} = Tiempo necesario para alcanzar la C_{max}; C_{max} = Concentración sérica máxima observada de talquetamab; C_{valle} = Concentración sérica observada de talquetamab antes de la siguiente dosis; AUC₀₋₂₄ = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante el intervalo de administración semanal. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto para la T_{max} que se presenta como mediana (mínimo-máximo).

Dosis quincenal de 0,8 mg/kg

Talquetamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,8 a 1,2 mg/kg quincenales (1,0 a 1,5 veces la dosis quincenal recomendada de 0,8 mg/kg). La proporción de acumulación media entre la 1ª y la 5ª dosis quincenal de talquetamab de 0,8 mg/kg fue de 2,3 y 2,2 veces para la C_{max} y el AUC₀₋₂₄, respectivamente.

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

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

Parámetros farmacocinéticos	1ª dosis de 0,8 mg/kg	5ª dosis de 0,8 mg/kg
T _{max} (días)	2,83 (1,68 - 13,98) (n = 33)	2,85 (0,96 - 7,82) (n = 19)
C _{max} (ng/ml)	2 507 ± 1 568 (n = 33)	4 161 ± 2 021 (n = 19)
C _{valle} (ng/ml)	597 ± 437 (n = 32)	1 831 ± 841 (n = 17)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	675 764 ± 399 680 (n = 28)	1 021 059 ± 383 417 (n = 17)

T_{max} = Tiempo necesario para alcanzar la C_{max}; C_{max} = Concentración sérica máxima observada de talquetamab; C_{valle} = Concentración sérica observada de talquetamab antes de la siguiente dosis; AUC₀₋₂₄ = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante el intervalo de administración de cada dos semanas (C25). Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto para la T_{max}, que se presenta como mediana (mínimo-máximo).

Absorción

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

Con una pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg, la mediana (rango) del T_{max} de talquetamab tras la 1ª y la 7ª dosis de tratamiento fue de 3 (1 a 8) días y 2 (1 a 6) días, respectivamente.

Con una pauta posológica quincenal (cada 2 semanas) de 0,8 mg/kg, la mediana (rango) del T_{max} de talquetamab tras la 1ª y la 5ª dosis de tratamiento fue de 3 (2 a 14) días y 3 (1 a 8) días, respectivamente.

Distribución

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

Eliminación

Talquetamab mostró un aclaramiento independiente y dependiente del tiempo lineal. Según el modelo farmacocinético poblacional y los parámetros post hoc de los participantes que recibieron dosis s.c. (N = 392), la mediana del aclaramiento total es de 1,64 l/día en el tratamiento inicial y de 0,80 l/día en el estado de equilibrio. El aclaramiento dependiente del tiempo representó el 48,8 % del aclaramiento total en el tratamiento inicial y luego disminuyó exponencialmente hasta < 5 % en torno a la semana 16. El perfil de concentración-tiempo en la semana 16 alcanzaría el 90 % de la concentración en estado de equilibrio tanto para la pauta posológica semanal de 0,4 mg/kg como la quincenal de 0,8 mg/kg. La mediana de la semivida en fase terminal fue de 7,56 días en el tratamiento inicial y de 12,2 días en estado de equilibrio.

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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

Personas de edad avanzada

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

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología reproductiva y fertilidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidratada EDTA
Ácido acético glacial (E260)
Polisorbato 20 (E432)
Acetato de sodio trihidrato

Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

3 años

Jeringa preparada

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

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asepticas controladas y validadas. Desechar si se conserva más de 24 horas refrigerado o más de 24 horas a temperatura ambiente.

La jeringa preparada debe guardarse protegida de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TALVEY 2 mg/ml solución inyectable

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

Envase de 1 vial.

TALVEY 40 mg/ml solución inyectable

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

Envase de 1 vial.

Presentaciones y precios:

TALVEY 2 mg/ml solución inyectable, vial de 1,5 ml: Precio industrial notificado: PVL: 1.270,00 €;

PVP: 1.325,91 €; PVP IVA: 1.378,95 €.

TALVEY 40 mg/ml solución inyectable, vial de 1 ml: Precio industrial notificado: PVL: 5.080,00 €;

PVP: 5.135,91 €; PVP IVA: 5.341,35 €.

Condiciones de prescripción y dispensación: Con receta médica. Uso hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

Preparación de TALVEY

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

Tabla 13: Volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) para la dosis de escalada 1 (0,01 mg/kg)

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

^a La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeando (ml)

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

Tabla 14: Volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 3 mg/1,5 ml (2 mg/ml) para la dosis de escalada 2 (0,06 mg/kg)

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

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

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

Tabla 15: Volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 40 mg/ml para la dosis de escalada 3 (0,4 mg/kg) y la fase de tratamiento (0,4 mg/kg) para la pauta posológica semanal

	Peso corporal (kg)	Dosis total ^a (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,0 ml)
Dosis 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 La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeado (ml)

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

Tabla 16: Volúmenes de inyección con el vial de TALVEY 40 mg/ml para la fase de tratamiento (0,8 mg/kg) para la pauta posológica quincenal

	Peso corporal (kg)	Dosis total ^a (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,0 ml)
Dosis 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 La dosis total (mg) se calcula en función del volumen de inyección redondeado (ml)

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 21/Agosto/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2025

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

***Financiación aprobada por el SNS para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas, incluyendo un IMiD, un IP y un Ac anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, que deberán cumplir los siguientes requisitos: Diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG, edad $\geq$ 18 años, haber recibido como parte de los tratamientos previos un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38, haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y tener buen estado funcional ECOG 0-1**

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable
TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable

Un vial de 3 ml contiene 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable

Un vial de 1,7 ml contiene 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico humanizado de inmunoglobulina G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA) dirigido contra los receptores del antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA) y CD3, producido en una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [OHC]) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 3 ml contiene 1,2 mg (0,4 mg/ml) de polisorbato 20.

Cada vial de 1,7 ml contiene 0,68 mg (0,4 mg/ml) de polisorbato 20.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es de incolora a amarilla clara, con un pH de 5,2 y una osmolaridad de aproximadamente 296 mOsm/l (solución inyectable de 10 mg/ml), y de aproximadamente 357 mOsm/l (solución inyectable de 90 mg/ml).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TECVAYLI está indicado

- en combinación con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos un tratamiento previo.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

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

TECVAYLI debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para manejar reacciones graves, incluido el síndrome de liberación de citocinas (SLC) (ver sección 4.4).

Posología

Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de cada dosis de TECVAYLI en la pauta de escalada de dosis (ver a continuación).

La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI no se debe administrar a pacientes con infección activa (ver Tabla 4 y sección 4.4).

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar conforme a la pauta de escalada de dosis que figura en las Tablas 1 y 2 para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de liberación de citocinas. Debido al riesgo de síndrome de liberación de citocinas, se debe indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario y se deben monitorizar diariamente los signos y síntomas durante las 48 horas posteriores a la administración de todas las dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (ver sección 4.4).

El incumplimiento de las dosis o de la pauta posológica recomendadas para el inicio del tratamiento o para el reinicio del tratamiento después de retrasos en la administración podría dar lugar a un aumento de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción, en particular el síndrome de liberación de citocinas (ver sección 4.4).

Pauta posológica recomendada para el tratamiento combinado con daratumumab

La pauta posológica de TECVAYLI de la Tabla 1 es para el tratamiento combinado con daratumumab.

Tabla 1: Pauta posológica de TECVAYLI para el tratamiento combinado con daratumumab

Pauta posológica ^a	Semana/día	Dosis ^b	
Pauta de escalada de dosis ^c	Día 1	Administración de daratumumab solamente	
	Día 2 ^d	Escalada de dosis 1	0,06 mg/kg
	Día 4 ^e	Escalada de dosis 2	0,3 mg/kg
	Día 8 ^f	Primera dosis de tratamiento	1,5 mg/kg
Pauta posológica semanal ^g	Semanas 3 a 8 ^h	Siguientes dosis de tratamiento	1,5 mg/kg
Pauta posológica C2S (cada dos semanas) ^c	Semanas 9 a 24 ^a	Siguientes dosis de tratamiento	3 mg/kg
Pauta posológica C4S (cada cuatro semanas) ^c	Semana 25 en adelante ^h	Siguientes dosis de tratamiento	3 mg/kg

^a TECVAYLI se debe administrar como mínimo 3 horas después de daratumumab para la primera dosis de tratamiento; posteriormente, TECVAYLI se debe administrar al menos 15 minutos después de daratumumab.

^b La dosis se basa en el peso corporal actual y se debe administrar por vía subcutánea.

^c Consulte en la Tabla 3 las recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de retrasos en la administración.

^d La escalada de dosis 1 se debe administrar 20 horas o más después de daratumumab.

^e La escalada de dosis 2 se puede administrar entre 2 y 7 días después de la escalada de dosis 1.

^f La primera dosis de tratamiento se puede administrar entre 2 y 7 días después de la escalada de dosis 2. Esta es la primera dosis de tratamiento completa (1,5 mg/kg).

^g Dejar transcurrir un mínimo de 5 días entre las dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg.

^h Dejar transcurrir un mínimo de 12 días entre las dosis de tratamiento de 3 mg/kg.

Para consultar las instrucciones de posología y administración de daratumumab, ver la sección 5.1 y por favor consulte la ficha técnica de daratumumab solución inyectable subcutánea para la

administración en monoterapia, exceptuando que la premedicación con dexametasona (o equivalente) no se debe administrar después de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.

Pauta posológica recomendada para la monoterapia

La pauta posológica recomendada de TECVAYLI se indica en la Tabla 2. Las dosis recomendadas de TECVAYLI son de 1,5 mg/kg semanales administradas mediante inyección subcutánea (SC), precedidas de escalada de dosis de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg. En pacientes que presentan una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar una reducción en la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas (ver sección 5.1).

Tabla 2: Pauta posológica de TECVAYLI para la monoterapia

Pauta posológica	Día	Dosis ^a	
Todos los pacientes			
Pauta de escalada de dosis ^b	Día 1	Escalada de dosis 1	Dosis única de 0,06 mg/kg SC
	Día 3 ^c	Escalada de dosis 2	Dosis única de 0,3 mg/kg SC
	Día 5 ^d	Primera dosis de tratamiento	Dosis única de 1,5 mg/kg SC
Pauta posológica semanal ^b	Una semana después de la primera dosis de tratamiento y semanalmente en lo sucesivo ^e	Siguientes dosis de tratamiento	1,5 mg/kg SC una vez a la semana
Pacientes que tienen una respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses			
Pauta posológica C2S (cada dos semanas) ^b	Considerar reducir la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg SC cada dos semanas		

^a La dosis se basa en el peso corporal actual y se debe administrar por vía subcutánea.

^b Consulte en la Tabla 3 las recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de retrasos en la administración.

^c La escalada de dosis 2 se puede administrar entre dos y siete días después de la escalada de dosis 1.

^d La primera dosis de tratamiento se puede administrar entre dos y siete días después de la escalada de dosis 2. Esta es la primera dosis de tratamiento completa (1,5 mg/kg).

^e Dejar transcurrir un mínimo de cinco días entre las dosis de tratamiento semanales.

Consulte las Tablas 11, 12, 13 y 14 para determinar la dosis en función de los intervalos de peso predeterminados (ver sección 6.6).

Duración del tratamiento

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

Medicamentos previos al tratamiento

Los siguientes medicamentos previos al tratamiento se deben administrar de 1 a 3 horas antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (ver Tablas 1 y 2) para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (ver secciones 4.4 y 4.8).

- Corticosteroides (dexametasona 16 mg por vía oral o intravenosa)
- Antihistamínicos (difenhidramina 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)
- Antipiréticos (paracetamol 650 a 1 000 mg o equivalente por vía oral o intravenosa)

También puede ser necesaria la administración de medicamentos previos al tratamiento antes de la administración de dosis posteriores de TECVAYLI en los siguientes pacientes:

- Pacientes que repiten dosis dentro de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI debido a retrasos en la administración (Tabla 3), o
- Pacientes que experimentaron SLC después de recibir la dosis anterior (Tabla 4).

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico para las infecciones se describe en la sección 4.4.

Reinicio de la administración de TECVAYLI tras el retraso en la administración de dosis

En caso de retraso en la administración de una dosis de TECVAYLI, se debe reiniciar el tratamiento según las recomendaciones listadas en la Tabla 3 y reanudar TECVAYLI de acuerdo a la pauta posológica (ver Tablas 1 y 2). Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar tal y como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones para el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de un retraso en la administración de dosis

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
Escalada de dosis 1	Más de 1 semana (> 7 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Escalada de dosis 2	Más de 1 semana a menos o igual a 4 semanas (8 días a ≤ 28 días)	Repetir la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a y continuar con la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.
	Más de 4 semanas (> 28 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Cualquier dosis de tratamiento	Más de 1 semana a menos o igual a 9 semanas (8 días a ≤ 63 días)	Continuar con TECVAYLI a la última dosis de tratamiento y pauta posológica.
	Más de 9 semanas a menos o igual a 16 semanas (64 días a ≤ 112 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a .
	Más de 16 semanas (> 112 días)	Reiniciar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .

^a Los medicamentos previos al tratamiento se deben administrar antes de la dosis de TECVAYLI.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar con la pauta de escalada de dosis de la Tablas 1 y 2.

Monoterapia: no se recomienda reducir las dosis de TECVAYLI.

Tratamiento combinado: no se recomienda reducir las dosis de TECVAYLI durante las escaladas de dosis y la primera dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg. Las recomendaciones para manejar las toxicidades con las dosis de tratamiento posteriores se describen en la sección 4.4.

Consulte la ficha técnica de daratumumab solución inyectable subcutánea para obtener información sobre las modificaciones de las dosis de daratumumab.

Puede que sea necesario retrasar la dosis para manejar las toxicidades relacionadas con TECVAYLI (ver sección 4.4). Las recomendaciones sobre el reinicio del tratamiento con TECVAYLI después de un retraso en la administración figuran en la Tabla 3.

Las acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI se indican en la Tabla 4.

Tabla 4: Acciones recomendadas si se producen reacciones adversas tras la administración de TECVAYLI

Reacciones adversas	Grado	Acciones
Síndrome de liberación de citocinas ^a (ver sección 4.4)	Grado 1 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	• Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas.

	Grado 2 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^c o soplado Grado 3 (duración: menos de 48 horas) • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^c, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi	• Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas. • Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI. • Monitorizar diariamente al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización diaria.
	Grado 3 (recurrente o duración: superior a 48 horas) • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^c, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi Grado 4 • Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ con: • Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o • Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	• Interrumpir definitivamente el tratamiento con TECVAYLI. • Ver Tabla 5 para el manejo del síndrome de liberación de citocinas.
	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) ^d (ver sección 4.4)	Grado 1 • Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. • Ver Tabla 6 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.

	Grado 2 Grado 3 (primera aparición)	- Suspender la administración de TECVAYLI hasta la resolución de la reacción adversa. - Ver Tabla 6 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras. - Monitorizar diariamente al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización diaria.
	Grado 3 (recurrente) Grado 4	- Interrumpir definitivamente el tratamiento con TECVAYLI. - Ver Tabla 6 para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.

Infecciones (ver sección 4.4)	Todos los grados	No administrar la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI en pacientes con infección activa. La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI se puede reanudar una vez resuelta la infección activa.
	Grado 3 Grado 4	Suspender las dosis de tratamiento siguientes con TECVAYLI (es decir, las dosis administradas después de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI) hasta que no haya evidencia de infección activa.
Toxicidades hematológicas (ver secciones 4.4 y 4.8)	Cifra absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $0,5 \times 10^9/l$ o superior.
	Neutropenia febril	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra absoluta de neutrófilos sea de $1,0 \times 10^9/l$ o superior y la fiebre se haya resuelto.
	Hemoglobina inferior a 8 g/dl	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que el valor de hemoglobina sea de 8 g/dl o superior.
	Monoterapia: cifra de trombocitos inferior a 25 000/ μl Cifra de trombocitos entre 25 000/ μl y 50 000/ μl con hemorragia Tratamiento combinado: cifra de trombocitos inferior a 50 000/ μl	Monoterapia Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra de trombocitos sea de 25 000/μl o superior y no haya evidencia de hemorragia. Tratamiento combinado Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la cifra de trombocitos sea de 50 000/μl o superior y no haya evidencia de hemorragia.
	Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)*	Suspender la administración de TECVAYLI hasta que la reacción adversa mejore a grado 2 o inferior.

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

^b Atribuido al SLC. Puede que la fiebre no siempre esté presente de forma concomitante con la hipotensión o la hipoxia dado que ésta puede estar enmascarada por intervenciones tales como los antipiréticos o la terapia anticiclotina (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

^c La cámara nasal de bajo flujo es $\leq 6 l/min$ y la cámara nasal de alto flujo es $> 6 l/min$.

^d Basado en la clasificación de la ASTCT para el ICANS.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

TECVAYLI es solo para inyección subcutánea.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Los pacientes que reciben TECVAYLI pueden experimentar síndrome de liberación de citocinas, incluyendo reacciones potencialmente mortales o mortales.

Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre, hipoxia, escalofríos, hipotensión, taquicardia, cefalea y enzimas hepáticas aumentadas. Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, toxicidad neurológica, fallo renal y/o hepático y coagulación intravascular diseminada (CID).

El tratamiento con TECVAYLI se debe iniciar conforme a la pauta de escalada de dosis para reducir el riesgo de SLC. Los medicamentos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) se deben administrar antes de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI para reducir el riesgo de SLC (ver sección 4.2).

A los siguientes pacientes se les debe indicar que permanezcan próximos a un centro sanitario y deben ser monitorizados a diario durante 48 horas:

- Si el paciente ha recibido cualquier dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI (por SLC).
- Si el paciente ha recibido TECVAYLI después de un acontecimiento de SLC de grado 2 o superior.

A los pacientes que experimenten SLC después de su dosis anterior, se les debe administrar medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de aparición de SLC. Ante el primer signo de SLC, los pacientes deben ser inmediatamente evaluados por si necesitaran hospitalización. Se debe establecer tratamiento de soporte, tocilizumab y/o corticosteroides, en función de la gravedad como se indica en la Tabla 5 a continuación. El uso de factores de crecimiento mielóide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) tiene el potencial de empeorar los síntomas de SLC y se deben evitar en presencia de SLC. El tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que el SLC se resuelva como se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

Manejo del síndrome de liberación de citocinas

El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico. Los pacientes deben ser evaluados y tratados para otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si se sospecha de la presencia de SLC, el tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 4). El SLC se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 5. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC (incluyendo, entre otros, agentes antipiréticos, soporte con líquidos por vía intravenosa, vasopresores, oxigenoterapia, etc.) según corresponda. Se deben considerar pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo del síndrome de liberación de citocinas con tocilizumab y corticosteroides

Grado ^a	Síntomas presentes	Tocilizumab ^a	Corticosteroides ^b
Grado 1	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^c	Se puede considerar	Se puede considerar
Grado 2	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con: • Hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o • Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo^d o soplado	Administrar tocilizumab ^b 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.

Grado 3	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ con: - Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o - Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo^d, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.
Grado 4	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ con: - Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o - Necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Según lo indicado anteriormente, o administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico. Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos^b.

^a Consulte la ficha técnica de tocilizumab para mayor información.

^b Trate el SLC que no responde al tratamiento conforme a las guías locales.

^c Atribuido al SLC. Puede que la fiebre no siempre esté presente de forma concomitante con la hipotensión o la hipoxia dado que ésta puede estar enmascarada por intervenciones tales como los antipiréticos o la terapia anticitocina (por ejemplo, tocilizumab o corticosteroides).

^d La cánula nasal de bajo flujo es $\leq 6\text{ l/min}$ y la cánula nasal de alto flujo es $> 6\text{ l/min}$.

^e Basado en la clasificación de la ASTCT para el SLC (Lee et al 2019).

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés)

Tras el tratamiento con TECVAYLI se produjeron casos graves, potencialmente mortales o fatales de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS).

Los pacientes se deben monitorizar por signos o síntomas de ICANS durante el tratamiento y deben recibir tratamiento inmediatamente.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de ICANS. Ante el primer signo de ICANS, los pacientes deben ser evaluados de inmediato y tratados en función de su gravedad. A los pacientes que experimenten ICANS de grado 2 o superior o una primera aparición de ICANS de grado 3 con la dosis anterior de TECVAYLI, se les debe indicar que

permanezcan próximos a un centro sanitario y se deben monitorizar diariamente signos y síntomas durante 48 horas.

En el caso de ICANS, el tratamiento con TECVAYLI se debe interrumpir como se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

Debido a la posibilidad de ICANS, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada durante la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y durante las 48 horas después de completar la pauta de escalada de dosis, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos (ver sección 4.7).

Manejo del ICANS

Al primer signo de ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. El tratamiento con TECVAYLI se debe suspender hasta que la reacción adversa se resuelva (ver Tabla 4). Se deben proporcionar cuidados intensivos y tratamiento de soporte en caso de ICANS grave o potencialmente mortal. El manejo general del ICANS con o sin SLC concomitante se resume en la Tabla 6.

Tabla 6: Guías para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS)

Grado	Síntomas presentes ^a	SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^b O, nivel de consciencia deprimido ^c : despierta espontáneamente.	Manejo del SLC según la Tabla 5.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
		Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.	
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^b O, nivel de consciencia deprimido ^c : despierta al sonido de la voz.	Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
		Administrar tocilizumab según la Tabla 5 para el manejo del SLC. Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona ^d por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona ^d por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
		Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para evaluación más a fondo si es necesario.	

Grado 3	Puntuación ICE 0-2^b O, nivel de consciencia deprimido^c: despierta solo al estímulo táctil, o convulsiones^c, sean: • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o • episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, o elevación de la presión intracraneal: edema focal/local en la neuroimagen^c.	Administrar tocilizumab según la Tabla 5 para el manejo del SLC. Además, administrar 10 mg de dexametasona^d por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.	Administrar 10 mg de dexametasona^d por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
---------	---	--	--

Grado 4	Puntuación ICE 0^b O, nivel de consciencia deprimido^c: • que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o • estupor o coma, o convulsiones^c, sean: • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 minutos), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno entremedias al valor inicial, o manifestaciones motoras^c: • debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, o elevación de la presión intracraneal/edema cerebral^c con signos/síntomas tales como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de decerebración o decorticación, o • parálisis del nervio craneal VI, o • papiledema, o • triada de Cushing.	Administrar tocilizumab según la Tabla 5 para el manejo del SLC. Según lo indicado anteriormente, o considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 o más días. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario. En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución para manejo.	Según lo indicado anteriormente, o considerar la administración de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días; si el paciente mejora, manejar según lo indicado anteriormente.
---------	--	--	--

^a El manejo viene determinado por el acontecimiento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

^b Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar: Orientación (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); Denominación (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); Seguimiento de órdenes (por ejemplo, «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); Escritura (capacidad para redactar una oración normal) = 1 punto; y Atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^c No atribuible a ninguna otra causa.

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

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con TECVAYLI se produjeron infecciones víricas nuevas o reactivadas.

Los pacientes se deben monitorizar por signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI y deben recibir el tratamiento adecuado. Se deben adoptar precauciones contra infecciones (incluidas vacunas), y los antimicrobianos (p. ej., prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales (p. ej., prevención de la reactivación del herpes zóster), se deben administrar conforme a las guías locales del centro. La tasa de infecciones es más elevada durante los primeros meses del tratamiento y va disminuyendo con el tiempo de tratamiento con TECVAYLI.

La pauta de escalada de dosis de TECVAYLI no se debe administrar a pacientes con infección activa. Para las dosis posteriores, se debe interrumpir el uso de TECVAYLI como se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

También se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la cual puede ser mortal, en pacientes tratados con TECVAYLI. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar cualquier nueva aparición o cambio en signos o síntomas neurológicos preexistentes. Si se sospecha una LMP, se debe suspender el tratamiento con TECVAYLI e iniciar las pruebas de diagnóstico adecuadas. Si se confirma la LMP, se debe interrumpir TECVAYLI.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra los linfocitos B pueden experimentar una reactivación del virus de la hepatitis B, y en algunos casos, puede derivar en hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.

Los pacientes con evidencia de serología positiva para el VHB deben ser monitorizados para detectar signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con TECVAYLI y, al menos, durante los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento con TECVAYLI.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con TECVAYLI, se debe interrumpir el tratamiento con TECVAYLI como se indica en la Tabla 4 y manejar conforme a las guías locales del centro (ver sección 4.2).

Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8).

Es necesario monitorizar los niveles de inmunoglobulina durante el tratamiento con TECVAYLI. Se debe administrar tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa o subcutánea para mantener las concentraciones séricas de IgG ≥ 400 mg/dL. Se deben adoptar precauciones contra infecciones y los antimicrobianos, incluida la profilaxis con antibióticos o antivirales, se deben administrar conforme a las guías locales del centro.

Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas se puede ver reducida debido al tratamiento con TECVAYLI.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante o después del tratamiento con TECVAYLI. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y al menos 4 semanas después del tratamiento.

Neutropenia

Se ha notificado neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar el hemograma completo al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se debe proporcionar tratamiento de soporte conforme a las guías locales del centro.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitorizados para detectar signos de infección.

El tratamiento con TECVAYLI se debe interrumpir según se indica en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

Pseudoprogresión tumoral

Se ha notificado pseudoprogresión tumoral en pacientes tratados con TECVAYLI (ver sección 4.8). Las manifestaciones incluyeron dolor localizado y síntomas de compresión nerviosa y medular debidos a un aumento transitorio del tamaño tumoral. La pseudoprogresión tumoral no implica fracaso del tratamiento ni progresión tumoral. Se recomienda la monitorización y evaluación de la pseudoprogresión tumoral en los pacientes tratados con TECVAYLI, y debe manejarse según esté clínicamente indicado.

Excipientes

Sodio

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

Polisorbato

Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 20 por mL, lo que equivale a 1,2 mg por vial de 3 mL y 0,68 mg por vial de 1,7 mL. Los polisorbatos pueden causar reacciones de hipersensibilidad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con TECVAYLI.

La liberación inicial de citocinas asociada con el inicio del tratamiento con TECVAYLI podría suprimir las enzimas CYP450. Se espera que el mayor riesgo de interacción se produzca a partir del inicio de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y hasta 7 días después de la administración de la primera dosis de tratamiento o durante un acontecimiento de SLC. Durante este periodo de tiempo, se debe monitorizar la toxicidad o las concentraciones de medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho. La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con TECVAYLI se debe preguntar a las mujeres en edad fértil si están embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los cinco meses posteriores a la administración de la última dosis de TECVAYLI. En los ensayos clínicos, los pacientes varones con una pareja femenina en edad fértil utilizaron métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los tres meses posteriores a la administración de la última dosis de teclistamab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de teclistamab en mujeres embarazadas ni datos de estudios realizados en animales para evaluar el riesgo de teclistamab en el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la placenta después del primer trimestre de embarazo. Por lo tanto, teclistamab, un anticuerpo humanizado basado en IgG4, tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No

se recomienda utilizar TECVAYLI en mujeres embarazadas. TECVAYLI está asociado a hipogammaglobulinemia, por lo que se debe considerar la posibilidad de evaluar los niveles de inmunoglobulina en los recién nacidos de madres tratadas con TECVAYLI.

Lactancia

Se desconoce si teclistamab se excreta en la leche humana o animal, si afecta a los lactantes o si afecta a la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de TECVAYLI en los lactantes, se debe aconsejar a las pacientes que no den el pecho durante el tratamiento con TECVAYLI ni durante al menos cinco meses después de recibir la última dosis.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes tratados con TECVAYLI corren el riesgo de sufrir una depresión del nivel de consciencia (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser instruidos en evitar conducir y utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI y durante las 48 horas posteriores a completar la pauta de escalada de dosis, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos (Tablas 1 y 2) (ver sección 4.2 y sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes en los pacientes fueron hipogammaglobulinemia, neutropenia, síndrome de liberación de citocinas, infección de las vías respiratorias altas, dolor musculoesquelético, diarrea, anemia, tos, fatiga, reacción en la zona de inyección, trombocitopenia, neumonía, COVID-19, linfopenia, fiebre, dolor, náuseas, cefalea e hipopotasemia.

Se notificaron reacciones adversas graves en el 65 % de los pacientes tratados con TECVAYLI, incluyendo neumonía (22 %), COVID-19 (14 %), síndrome de liberación de citocinas (11 %), infección de las vías respiratorias altas (7 %), sepsis (6 %), fiebre (3,5 %), neutropenia febril (3,1 %), diarrea (2,3 %) y dolor musculoesquelético (2,3 %).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa en pacientes con mieloma múltiple expuestos a teclistamab, cuando tras una evaluación exhaustiva, existe como mínimo una posibilidad razonable de una relación causal entre el medicamento y el acontecimiento adverso.

Los datos de seguridad de TECVAYLI se evaluaron en 739 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, entre ellos 165 pacientes del ensayo MajesTEC-1 y 291 pacientes del ensayo MajesTEC-9, que recibieron TECVAYLI por vía subcutánea (SC) en monoterapia, con una mediana de duración del tratamiento de 9 (rango: 0,20 a 41) meses y 13 (rango: 0,10 a 28) meses, respectivamente, y 283 pacientes del ensayo MajesTEC-3, que recibieron TECVAYLI SC en combinación con daratumumab SC con una mediana de duración del tratamiento de 32 (rango: 0,03 a 43) meses.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas notificadas en los pacientes de los ensayos MajesTEC-1, MajesTEC-9 y MajesTEC-3 y tras comercialización.

En la Tabla 7 se muestran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TECVAYLI en ensayos clínicos y tras comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	N = 739	
			Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas ¹	Muy frecuente	60	9
	Neumonía ²	Muy frecuente	34	24
	COVID-19 ³	Muy frecuente	31	13
	Infección del tracto urinario ⁴	Muy frecuente	15	4,1
	Sepsis ⁵	Frecuente	9	6
	Celulitis	Frecuente	2	1,1
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuente	0,1	0,1
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuente	71	65
	Anemia ⁶	Muy frecuente	44	23
	Trombocitopenia	Muy frecuente	34	17
	Linfopenia	Muy frecuente	26	24
	Leucopenia	Muy frecuente	19	10
	Neutropenia febril	Frecuente	4,9	4,6
	Trastornos del sistema inmunológico			
	Hipogammaglobulinemia ⁷	Muy frecuente	76	3,8
	Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuente	65	0,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Muy frecuente	20	7
	Apetito disminuido	Muy frecuente	14	0,7
	Hipofosfatemia	Frecuente	9	2,4
	Hiponatremia	Frecuente	7	2
	Hiperpotasemia	Frecuente	3,5	0,8
	Hiperamilasemia	Frecuente	3,2	0,9
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	21	0,9
	Neuropatía periférica ⁸	Muy frecuente	15	0,4

Trastornos vasculares	Encefalopatía ⁹	Frecuente	6	0,5
	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras	Frecuente	2,7	0,3
	Hemorragia ¹⁰	Muy frecuente	10	1,8
	Hipertensión ¹¹	Muy frecuente	10	4,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipotensión	Frecuente	7	1,1
	Tos ¹²	Muy frecuente	40	0,5
	Disnea ¹³	Muy frecuente	11	2,4
	Hipoxia	Frecuente	3,9	1,8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹⁴	Muy frecuente	45	4,2
	Náuseas	Muy frecuente	22	0,4
	Estreñimiento	Muy frecuente	16	0,1
	Vómitos	Muy frecuente	16	0,5
	Dolor abdominal ¹⁵	Muy frecuente	12	0,5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ¹⁶	Muy frecuente	45	3,4
	Espasmos musculares	Frecuente	6	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección ¹⁷	Muy frecuente	37	0,1
	Fatiga ¹⁸	Muy frecuente	37	3,2
	Fiebre	Muy frecuente	25	0,7
	Dolor ¹⁹	Muy frecuente	24	0,9
	Edema ²⁰	Muy frecuente	12	0,3
Exploraciones complementarias	Elevación de las transaminasas ²¹	Muy frecuente	16	2,8
	Peso disminuido	Muy frecuente	13	2
	Elevación de la gamma-glutamilo transferasa	Frecuente	10	2,3
	Elevación de la lipasa	Frecuente	8	1,1

Nota: Los acontecimientos adversos se clasifican de acuerdo con la versión 5.0 de los NCI-CTCAE, a excepción del ICANS y el SLC, que se clasificaron utilizando el sistema de clasificación de consenso de la ASTCT (Lee et al 2019).

- Infección de las vías respiratorias altas incluye sinusitis aguda, infección de las vías respiratorias altas adenovírica, rinitis bacteriana, bronquiolitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis por *Haemophilus*, bronquitis vírica, sinusitis crónica, bronquitis por herpes simple, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección por virus sincitial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección bacteriana de las vías respiratorias, infección fúngica de las vías respiratorias, infección vírica de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinobronquitis, sinusitis, sinusitis bacteriana, traqueitis, traqueobronquitis, infección fúngica de las vías respiratorias altas, infección de las vías respiratorias altas, infección bacteriana de las vías respiratorias altas, rinitis vírica, sinusitis vírica e infección vírica de las vías respiratorias altas.
- Neumonía incluye neumonía atípica, neumonía por *Candida*, neumonía por coronavirus, neumonía por enterobacterias, infección de las vías respiratorias bajas, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, infección vírica de las vías respiratorias bajas, neumonía por metanemovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía adenovírica, neumonía bacteriana, neumonía por clamidias, neumonía criptocócica, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Escherichia*, neumonía por hongos, neumonía por *Haemophilus*, neumonía grupal, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por *Legionella*, neumonía por *Moraxella*, neumonía por micoplasmas, neumonía por virus parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía por *Pseudomonas*, neumonía por virus sincitial respiratorio, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía vírica y neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia*.
- COVID-19 incluye COVID-19 y neumonía por COVID-19.
- La infección del tracto urinario incluye cistitis, cistitis por *Escherichia*, cistitis hemorrágica, cistitis por *Klebsiella*, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, infección del tracto urinario por *Klebsiella*, pielonefritis, pielonefritis aguda, piuria, candidiasis del tracto urinario, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección enterocócica del tracto urinario, infección fúngica del tracto urinario e infección del tracto urinario por estafilococos.
- Sepsis incluye sepsis abdominal, bacteriemia por *Acinetobacter*, bacteriemia por bacilos, bacteriemia, sepsis bacteriana, bacteriemia por *Campylobacter*, sepsis por *Campylobacter*, bacteriemia por *Citrobacter*, bacteriemia por *Corynebacterium*, bacteriemia relacionada con dispositivo, bacteriemia enterocócica, sepsis enterocócica, bacteriemia por *Escherichia*, sepsis por *Escherichia*, sepsis por *Haemophilus*, sepsis por *Klebsiella*, sepsis meningocócica, sepsis neutropénica, bacteriemia por *Pseudomonas*, sepsis por *Pseudomonas*, sepsis pulmonar, sepsis, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, sepsis por estafilococos, sepsis estreptocócica y urosepsis.
- Anemia incluye anemia, anemia ferropénica, anemia leucoeritroblástica y anemia microcítica.
- Hipogammaglobulinemia incluye a los pacientes con acontecimientos adversos de hipogammaglobulinemia, hiperglobulinemia, disminución de las inmunoglobulinas y/o pacientes con niveles analíticos de IgG por debajo de 400 mg/dl tras el tratamiento con TECVAYLI.
- Neuropatía periférica incluye disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, parestesia oral, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y ciática.
- Encefalopatía incluye amnesia, niebla cerebral, trastorno cognitivo, estado confusional, disminución del nivel de consciencia, letargia, alteración de la memoria y somnolencia.
- Hemorragia incluye hemorragia anal, hemorragia conjuntival, epistaxis, hemorragia ocular, sangrado del párpado, hematoma del párpado, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematoquecia, hematoma, hematuria, hemoperitoneo, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, hemorroides, hemorragia hepática, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia bucal, hemorragia posprocedimiento, hemorragia posmenopáusica, hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia rectal, hematoma subdural, hemorragia gastrointestinal superior y hemorragia vítrea.
- Hipertensión incluye presión arterial aumentada, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva, elevación de la tensión arterial media e hipertensión sistólica.
- Tos incluye tos alérgica, tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias altas.
- Disnea incluye fallo respiratorio agudo, disnea, disnea de esfuerzo y fallo respiratorio.
- Diarrea incluye diarrea bacteriana, diarrea y diarrea vírica.
- El dolor abdominal incluye molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.
- Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en el sacro.
- Reacción en la zona de inyección incluye prurito en la zona de administración, reacción en la zona de administración, eritema en la zona de aplicación, cardenales en la zona de inyección, celulitis en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestias en la zona de inyección, eczema en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hiperestesia en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, edema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, parestesia de la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, vesículas en la zona de inyección y calor en el lugar de inyección.
- Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar general.
- Dolor incluye dolor axilar, dolor pectoral, dolor canceroso, dolor torácico, dolor de oído, dolor ocular, dolor facial, dolor en el costado, dolor gingival, dolor en la ingle, dolor laríngeo, dolor torácico no cardíaco, dolor esofágico, dolor oral, dolor orofaríngeo, dolor, dolor de mandíbula, dolor en la piel, dolor pélvico, dolor perineal, dolor periorbitario, dolor simal, dolor espinal, dolor testicular, dolor de dientes y dolor tumoral.

²⁰ Edema incluye edema palpebral, edema facial, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón periférica, edema cutáneo, hinchazón, hinchazón de cara e hinchazón testicular.

²¹ Elevación de las transaminasas incluye elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa, hipertransaminasemia y transaminasa elevada.

* Basado en la experiencia tras la comercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Síndrome de liberación de citocinas

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamiento combinado; N = 739), se notificó SLC en el 65 % de los pacientes tras el tratamiento con TECVAYLI. El 27 % de los pacientes experimentaron más de un acontecimiento de SLC. La mayoría de los pacientes experimentaron SLC durante la pauta de escalada de dosis inicial (la escalada de dosis 1 (37 %), la escalada de dosis 2 (33 %) o la dosis inicial de tratamiento (21 %)). Los acontecimientos de SLC fueron de grado 1 (47 %), de grado 2 (17 %) o de grado 3 (0,4 %). La mediana de tiempo hasta la aparición del SLC fue de 2 (rango: 1 a 9) días después de la dosis más reciente, y la mediana de duración del SLC fue de 2 (rango: 1 a 22) días.

Los signos y síntomas más frecuentes asociados al SLC fueron fiebre (65 %), hipotensión (13 %), hipoxia (8 %), escalofríos (6 %) y cefalea (4 %).

En los ensayos clínicos, se utilizaron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar el SLC en el 33 %, el 6 % y el 3 % de los casos de SLC, respectivamente.

ICANS

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamiento combinado; N = 739), el ICANS se notificó en el 2,7 % de los pacientes que recibieron TECVAYLI en la dosis recomendada. Se observó ICANS de grado 3 o de grado 4 en el 0,2 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de ICANS más frecuentes fueron estado de confusión (1,2 %) y disgrafía (0,8 %). El ICANS puede debutar con el SLC, tras la resolución del SLC o en ausencia del SLC. El tiempo observado hasta la aparición de ICANS oscila entre 1 y 11 días después de la dosis más reciente.

Infecciones

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamiento combinado; N = 739), en pacientes que recibieron TECVAYLI en la dosis recomendada, se observaron infecciones graves en el 46 % de los pacientes, infecciones de grado 3 o grado 4 en el 49 % de los pacientes e infecciones mortales en el 7 %.

Personas de edad avanzada

En los ensayos clínicos de la monoterapia (MajesTEC-1 y MajesTEC-9), 186 pacientes tenían menos de 65 años, 165 pacientes tenían entre 65 y menos de 75 años, y 105 pacientes tenían 75 años o más. Se observaron acontecimientos adversos graves en el 65 % de los pacientes menores de 65 años, en comparación con el 63 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 52 % de los pacientes de 75 años o más.

En el ensayo clínico del tratamiento combinado (MajesTEC-3), 141 pacientes tenían menos de 65 años, 112 pacientes tenían entre 65 y menos de 75 años, y 30 pacientes tenían 75 años o más. Se observaron acontecimientos adversos graves en el 63 % de los pacientes menores de 65 años, en comparación con el 77 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 83 % de los pacientes de 75 años o más.

En los ensayos clínicos de la monoterapia y el tratamiento combinado (MajesTEC-1, MajesTEC-9 y MajesTEC-3), se observaron infecciones (grado 3 o 4) en el 42 % de los pacientes menores de 65 años, en comparación con el 47 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 38 % de los pacientes de los pacientes de 75 años o más. Se observaron infecciones mortales en el 7 % de los

pacientes menores de 65 años, en comparación con el 6 % de los pacientes de entre 65 y menos de 75 años, y el 8 % de los pacientes de 75 años o más.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de teclistamab. En estudios clínicos, se han administrado dosis de hasta 6 mg/kg.

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos, código ATC: L01FX24

Mecanismo de acción

Teclistamab es un anticuerpo biespecífico IgG4-PAA de tamaño completo que se dirige al receptor de CD3 expresado en la superficie de los linfocitos T y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), que se expresa en la superficie de las células malignas de mieloma múltiple del linaje B, así como en los linfocitos B en fase avanzada y en las células plasmáticas. Gracias a sus puntos de unión dobles, teclistamab es capaz de atraer a los linfocitos T CD3⁺ a la proximidad de las células BCMA⁺, lo que provoca la activación de los linfocitos T y la subsiguiente lisis y muerte de las células BCMA⁺, que está mediada por la perforina secretada y varias granzimas almacenadas en las vesículas secretoras de los linfocitos T citotóxicos. Este efecto se produce sin tener en cuenta la especificidad de los receptores de los linfocitos T o sin dependencia de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I en la superficie de las células que presentan el antígeno.

Efectos farmacodinámicos

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

Durante un mes de tratamiento con teclistamab, la mayoría de los pacientes que respondieron experimentaron una reducción del BCMA soluble y se observó una mayor reducción del BCMA soluble en los sujetos con respuestas más profundas a teclistamab.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) se detectaron muy raramente. No se observó evidencia de impacto de ADA sobre la farmacocinética, la eficacia ni la seguridad.

Eficacia clínica

Tratamiento combinado con daratumumab - MajesTEC-3 La eficacia de TECVAYLI en combinación con daratumumab (Tec-Dara) frente al grupo de control de daratumumab, pomalidomida y dexametasona (DPd) o daratumumab, bortezomib y dexametasona (DvD) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado (MajesTEC-3). El estudio incluyó a pacientes que habían recibido previamente entre uno y tres tratamientos, entre ellos un inhibidor del proteasoma (IP) y lenalidomida. Los pacientes que habían recibido solo un tratamiento anterior debían haber sido refractarios a lenalidomida. El estudio excluyó a pacientes que tenían enfermedad refractaria al tratamiento previo con un anticuerpo monoclonal anti-CD38, o que habían recibido cualquier tratamiento previo dirigido al BCMA y pacientes con afectación del sistema nervioso central/meningea por el mieloma múltiple u otras afecciones neurológicas graves. También se excluyó a los pacientes con una fracción de eyección cardíaca baja o los pacientes con formas más raras de neoplasias de células plasmáticas, como leucemia de células plasmáticas, amiloidosis de cadenas ligeras sistémica primaria, macroglobulinemia de Waldenström o síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno monoclonal de células plasmáticas, cambios en la piel).

Los pacientes recibieron TECVAYLI administrado por vía subcutánea que consistió en escaladas de dosis iniciales de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg, seguidas de una pauta de dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg semanales hasta la semana 8, después 3 mg/kg una vez cada dos semanas hasta la semana 24, y después 3 mg/kg una vez cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Daratumumab se administró por vía subcutánea en una dosis de 1 800 mg a la semana de la semana 1 a la semana 8, después 1 800 mg una vez cada dos semanas hasta la semana 24, y después una vez cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver la sección 4.2).

Se aleatorizó un total de 587 pacientes: 291 al grupo de Tec-Dara y 296 al grupo de control (269 a DPd y 27 a DVd). La aleatorización se estratificó según la elección de DPd o DVd realizada por el investigador, el estadio de la enfermedad al inicio conforme al Sistema Internacional de Estadificación (ISS) (I frente a II frente a III), la exposición previa a anticuerpos monoclonales anti-CD38 (sí frente a no), y el número de líneas de tratamiento anteriores (1 frente a 2 o 3). Las características iniciales de la enfermedad eran similares en el grupo de Tec-Dara y el grupo de control. La mediana de edad era de 64 (rango: 25 a 88) años, con un 10 % $\geq$ 75 años; el 55 % eran varones, el 65 % eran blancos, el 6 % eran negros o afroamericanos y el 22 % eran asiáticos. Conforme al ISS, 62,5 % de los pacientes se encontraban en estadio I, el 29,5 % en estadio II y el 8,0 % en estadio III. El 35,9 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo (presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16)). Además, el 14 % de los pacientes presentaban plasmocitomas de partes blandas.

La mediana del número de líneas de tratamiento anteriores era de 2 (rango: 1 a 3), y el 37,8 % de los pacientes habían recibido una línea de tratamiento anterior. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con lenalidomida y el 99,8 % había recibido previamente un inhibidor del proteasoma; el 83,6 % eran refractarios a lenalidomida. Además, el 5,3 % de los pacientes habían recibido previamente un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

En MajesTEC-3 se demostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de Tec-Dara en comparación con el grupo de control en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG). Los resultados de eficacia fueron determinados por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) de 2016 (ver Tabla 8 y figuras 1 y 2).

Tabla 8: Resultados de eficacia del MajesTEC-3

	Grupo de Tec-Dara (N = 291)	Grupo de control (N = 296)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de acontecimientos, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NA (NE, NE)	18,10 (14,6, 22,8)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b ; valor de p^c	0,17 (0,12, 0,23); < 0,0001	
Tasa de SLP a los 24 meses, % (IC del 95 %)	85,2 (80,4, 88,9)	42,2 (36,3, 48,0)
Tasa de SLP a los 36 meses, % (IC del 95 %)	83,4 (78,2, 87,4)	29,7 (23,6, 36,0)
Respuesta completa o mejor (RCe+RC)^a, n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
IC del 95 % (%)	(76,9, 86,0)	(26,8, 37,7)
Razón de posibilidades (IC del 95 %) ^d ; valor de p^e	9,56 (6,47, 14,14); < 0,0001	
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)^a, n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
IC del 95 % (%)	(84,8, 92,4)	(70,0, 80,1)
Razón de posibilidades (IC del 95 %) ^d ; valor de p^e	2,65 (1,68, 4,18); < 0,0001	
Negatividad de la EMR^{f,g}, n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
IC del 95 % (%)	(52,2, 64,4)	(12,8, 22,1)
Razón de posibilidades (IC del 95 %) ^d ; valor de p^h	6,78 (4,53, 10,15); < 0,0001	
Supervivencia global (SG)^a		
Número de acontecimientos, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NA (NE, NE)	NA (41,40, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b ; valor de p^c	0,46 (0,32, 0,65); < 0,0001	
Tasa de supervivencia a los 24 meses, % (IC del 95 %)	86,5 (81,9, 90,0)	76,4 (71,1, 80,9)
Tasa de supervivencia a los 36 meses, % (IC del 95 %)	83,3 (78,3, 87,2)	65,0 (58,8, 70,5)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; NA = no alcanzado; EMR = enfermedad mínima residual; grupo de control = DPd o DVd

mediana de duración del seguimiento = 34,5 meses

^a Basado en el grupo de análisis por intención de tratar.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Para todos los análisis estratificados, la estratificación se basó en el estadio según el ISS (I frente a II o III) y el número de líneas de tratamiento anteriores (1 frente a 2 o 3), según la aleatorización.

^c Prueba del orden logarítmico estratificada.

^d Se utiliza la estimación de Mantel-Haenszel de la razón de posibilidades común para las tablas estratificadas.

^e Prueba de la χ^2 de Cochran Mantel-Haenszel.

^f Basado en el grupo de análisis principal por secuenciación de siguiente generación (NGS) de la EMR, definido como todos los pacientes aleatorizados en el estudio excepto los reclutados en China.

^g Basado en un umbral de 10^{-5} utilizando una prueba de secuenciación de siguiente generación (clonoSEQ).

^h Prueba exacta de Fisher.

En MajesTEC-3, en pacientes que habían recibido tratamiento previo con un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (n=15), la TRG fue del 93,3 % (IC del 95 %: 68,1, 99,8).

En los pacientes respondedores, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,2 meses (rango: 0,9 a 25,0 meses) en el grupo de Tec-Dara y de 1,2 meses (rango: 0,7 a 6,3 meses) en el grupo de control.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en MajesTEC-3

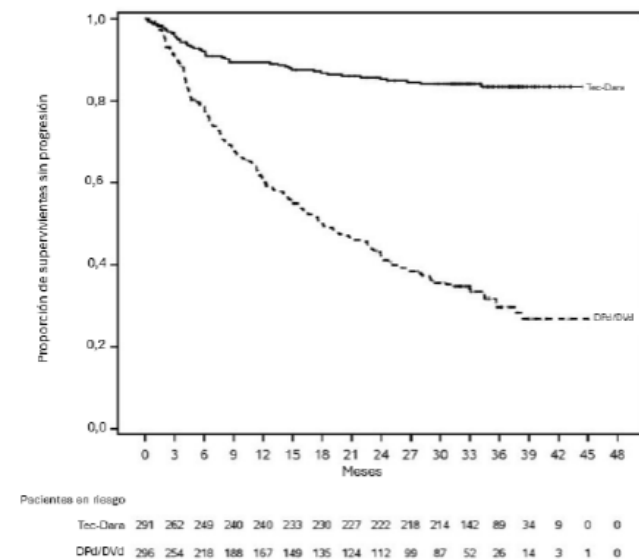
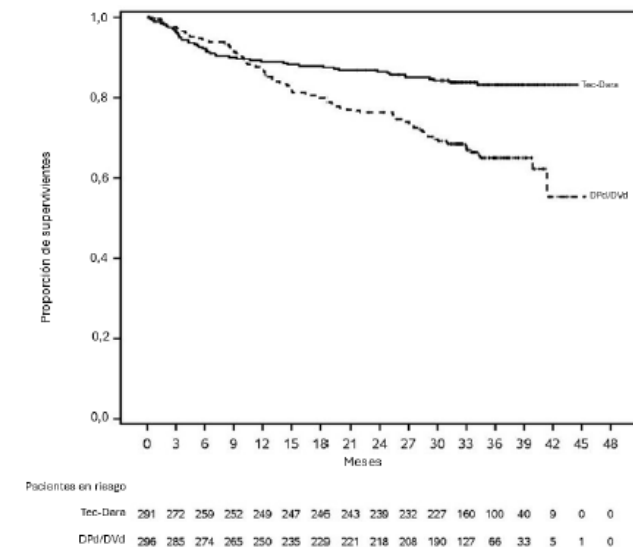


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en MajesTEC-3



Monoterapia - MajesTEC-1

La eficacia de TECVAYLI en monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en un ensayo de fase 1/2, de un solo grupo, abierto y multicéntrico (MajesTEC-1). El ensayo incluía a pacientes que habían recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Se excluyeron del estudio pacientes que habían sufrido un ictus o convulsiones durante los últimos 6 meses y a los pacientes con una puntuación del estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EF ECOG) ≥ 2 , leucemia de células plasmáticas, afectación activa conocida del SNC o signos clínicos de afectación meníngea de mieloma múltiple, o antecedentes activos o documentados de enfermedad autoinmune con excepción de vitiligo, diabetes tipo 1 y tiroiditis autoinmune previa.

Los pacientes recibieron escaladas de dosis iniciales de 0,06 mg/kg y 0,3 mg/kg de TECVAYLI administradas por vía subcutánea, seguidas de la dosis de tratamiento de TECVAYLI de 1,5 mg/kg administrada por vía subcutánea una vez por semana, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que presentaron una respuesta completa (RC) o mejor durante un mínimo de 6 meses fueron candidatos a reducir la frecuencia de dosis a 1,5 mg/kg por vía subcutánea cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 4.2). La mediana de la duración entre la escalada de dosis 1 y la escalada de dosis 2 fue de 2,9 (rango: 2-7) días. La mediana de la duración entre la escalada de dosis 2 y la dosis de tratamiento inicial fue de 3,1 (rango: 2-9) días. Los pacientes fueron hospitalizados para su monitorización durante al menos 48 horas después de la administración de cada dosis de la pauta de escalada de dosis de TECVAYLI.

La población de eficacia constaba de 165 pacientes. La mediana de la edad era de 64 (rango: 33-84) años con un 15 % de sujetos de ≥ 75 años de edad; el 58 % eran varones; el 81 % eran blancos, el 13 % eran negros, el 2 % eran asiáticos. A la inclusión en el estudio, el 52 % de los pacientes presentaban estadio I, el 35 % estadio II y el 12 % estadio III, conforme al Sistema Internacional de Estadificación (ISS). El 26 % de los pacientes presentaban citogenética de alto riesgo (presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16)). El 17 % de los pacientes presentaban plasmocitomas extramedulares.

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial del mieloma múltiple y la inclusión fue de 6 (rango: 0,8-22,7) años. La mediana del número de tratamientos previos era 5 (rango: 2-14), con un 23 % de pacientes que habían recibido 3 tratamientos anteriores. El 82 % de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre, y el 4,8 % de los pacientes habían recibido un trasplante alogénico previo. El 78 % de los pacientes eran triple refractarios (refractarios a inhibidor de proteasoma, a agente inmunomodulador y a anticuerpo monoclonal anti-CD38).

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global, según lo determinado por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) de 2016 (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de eficacia del MajesTEC-1

	Todos los pacientes tratados (N = 165)
Tasa de respuesta global (TRG: RCe, RC, MBRP, RP) n (%)	104 (63,0 %)
IC del 95 % (%)	(55,2 %; 70,4 %)
Respuesta completa estricta (RCe)	54 (32,7 %)
Respuesta completa (RC)	11 (6,7 %)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	32 (19,4 %)
Respuesta parcial (RP)	7 (4,2 %)
Duración de la respuesta (DR) (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	104
DR (meses): Mediana (IC del 95 %)	18,4 (14,9; NE) ¹
Tiempo hasta la primera respuesta (meses)	
Número de pacientes que respondieron al tratamiento	104
Mediana	1,2
Rango	(0,2; 5,5)
Tasa de negatividad de la EMR ² en todos los pacientes tratados, n (%) [N = 165]	44 (26,7 %)
IC del 95 % (%)	(20,1 %; 34,1 %)
Tasa de negatividad de la EMR ^{2,3} en pacientes que logran RC o RCe, n (%) [N = 65]	30 (46,2 %)
IC del 95 % (%)	(33,7 %; 59,0 %)

¹ NE = No estimable

² Tasa de negatividad de la EMR se define como la proporción de participantes que alcanzaron EMR negativa (a 10^{-5}) en cualquier momento después de la dosis inicial y antes de la progresión de la enfermedad (PE) o del tratamiento posterior contra el mieloma.

³ Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10^{-5}) durante los 3 meses de la consecución de la RC/RCe hasta la muerte/progresión/tratamiento posterior (exclusivo).

Los resultados de un análisis de eficacia actualizado tras una mediana de seguimiento de 30,6 meses entre los pacientes respondedores (n=104) mostraron una mayor proporción de pacientes con RC (7,3 %) y RCe (38,8 %) en comparación con el análisis primario. Las tasas de negatividad de la EMR también aumentaron en todos los pacientes tratados (29,1 %) y en los pacientes que alcanzaron la RC o la RCe (51,3 %). La mediana de DR fue de 24,0 (17,0; NE) meses.

La mediana de seguimiento después del cambio de pauta posológica fue de 12,6 meses (rango: 1,0 a 24,7) en pacientes que cambiaron a 1,5 mg/kg por vía subcutánea cada dos semanas.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Teclistamab mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración subcutánea en un rango de dosis de 0,08 mg/kg a 3 mg/kg en monoterapia. Después de la dosis recomendada de teclistamab en monoterapia, el 90 % de la exposición en el estado estacionario se logró después de 12 dosis semanales de tratamiento. El índice de acumulación medio entre la primera y la 13ª dosis semanal de tratamiento de teclistamab de 1,5 mg/kg fue de 4,2 veces para la C_{max} , 4,1 veces para la C_{valle} y 5,3 veces para C_{media} .

Las características farmacocinéticas de teclistamab fueron coherentes tanto cuando se administró en monoterapia como en combinación con daratumumab.

La C_{max} , C_{valle} y C_{media} de teclistamab se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos de teclistamab para la dosis recomendada en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario

	C_{max} (µg/ml)	C_{valle} (µg/ml)	C_{media} (µg/ml)
Teclistamab en monoterapia			
Estado estacionario con la pauta semanal de 1,5 mg/kg ^a	23,8 (55 %)	21,1 (63 %)	22,8 (57 %)
Teclistamab en combinación con daratumumab			
Primera dosis de 1,5 mg/kg	6,36 (54 %)	5,79 (59 %)	4,96 (55 %)
Fin de la pauta semanal de 1,5 mg/kg ^b	19,6 (54 %)	17,3 (62 %)	18,6 (56 %)
Fin de la pauta C2S de 3,0 mg/kg ^c	29,9 (55 %)	19,8 (85 %)	26,2 (62 %)
Estado estacionario con la pauta de 3,0 mg/kg C4S ^d	20,2 (52 %)	5,82 (152 %)	13,7 (67 %)

C_{media} = concentración sérica media de teclistamab durante un intervalo de administración; C_{max} = concentración sérica máxima de teclistamab; C_{valle} = concentración sérica de teclistamab antes de la siguiente dosis; C2S= cada 2 semanas; C4S = cada 4 semanas

^a Exposición en estado estacionario para la decimotercera dosis semanal.

^b Exposición para la séptima dosis semanal.

^c Exposición para la octava dosis C2S.

^d Exposición en estado estacionario para la quinta dosis C4S.

Nota: Los datos se presentan como media geométrica (CV %).

Absorción

La biodisponibilidad media de teclistamab fue del 72 % cuando se administró por vía subcutánea. La mediana (rango) de T_{max} de teclistamab después de la primera y 13ª dosis de tratamiento semanal en monoterapia fue de 139 (19 a 168) horas y 72 (24 a 168) horas, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio fue de 5,63 l (coeficiente de variación (CV) 29 %).

Excreción

El aclaramiento de teclistamab disminuye con el tiempo, con una reducción máxima media (%CV) desde el inicio hasta la 13ª dosis de tratamiento semanal en monoterapia del 40,8 % (56 %). La media geométrica (%CV) del aclaramiento es de 0,472 l/día (64 %) en la 13ª dosis de tratamiento semanal en monoterapia. En los pacientes que interrumpen el tratamiento con teclistamab después de la 13ª dosis de tratamiento semanal en monoterapia se espera observar una reducción de la concentración de teclistamab con respecto a la C_{max} del 50 % con una mediana (percentil 5 a 95) de tiempo de 15 (7 a 33) días después del T_{max} , y una reducción de la concentración de teclistamab con respecto a la C_{max} del 97 % con una mediana de tiempo de 69 (32 a 163) días después del T_{max} .

El análisis de la farmacocinética poblacional demostró que el BCMA soluble no afectaba a las concentraciones séricas de teclistamab.

Poblaciones especiales

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

Los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la edad (24 a 84 años de edad) y el sexo no influyeron en la farmacocinética de teclistamab.

Insuficiencia renal

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

Los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq$ tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $< 90 \text{ ml/min}$) o la insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq$ TFGe $< 60 \text{ ml/min}$) no influyeron significativamente en la farmacocinética de teclistamab. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de TECVAYLI en pacientes con insuficiencia hepática.

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional indican que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a $1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) o bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN) no influyó significativamente en la farmacocinética de teclistamab. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología reproductiva y fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de teclistamab en la reproducción y el desarrollo fetal. En el estudio de toxicidad a dosis repetidas durante 5 semanas en monos cynomolgus, no se observaron efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos con dosis de hasta 30 mg/kg/semana (aproximadamente 22 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en la exposición del AUC) por vía intravenosa durante cinco semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Tras apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la apertura del vial, incluyendo la conservación en jeringas preparadas, durante 8 días entre 2°C y 8°C , y durante 24 horas a temperatura ambiente ($15^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2°C y 8°C , a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable de 3 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre elastomérico y precinto de aluminio con tapón desprendible que contiene 30 mg de teclistamab (10 mg/ml).

Envase de 1 vial.

Solución inyectable de 1,7 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre elastomérico y precinto de aluminio con tapón desprendible que contiene 153 mg de teclistamab (90 mg/ml).

Envase de 1 vial.

Presentaciones y precios:

TECVAYLI 10 mg/ml solución inyectable, vial de 3 ml: Precio industrial notificado: PVL: 905,00 €;

PVP: 960,91 €; PVP IVA: 999,35 €.

TECVAYLI 90 mg/ml solución inyectable, vial de 1,7 ml: Precio industrial notificado: PVL: 4.615,40

€; PVP: 4.671,31 €; PVP IVA: 4.858,16 €.

Condiciones de prescripción y dispensación: Con receta médica. Uso hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es muy importante seguir estrictamente las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para reducir al mínimo posibles errores de dosificación con los viales de TECVAYLI 10 mg/ml y TECVAYLI 90 mg/ml .

TECVAYLI se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea. No administrar TECVAYLI por vía intravenosa.

TECVAYLI debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y con el equipamiento médico apropiado para el manejo de reacciones graves, incluyendo el síndrome de liberación de citocinas (ver sección 4.4).

Los viales de TECVAYLI 10 mg/ml y TECVAYLI 90 mg/ml son de un solo uso.

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

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de TECVAYLI

- Verifique la dosis prescrita de cada inyección de TECVAYLI. Para reducir al mínimo los errores, utilice las siguientes tablas para preparar la inyección de TECVAYLI.
 - Utilice la Tabla 11 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 1 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 11: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
Escalada de dosis 1 (0,06 mg/kg)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Utilice la Tabla 12 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la escalada de dosis 2 utilizando el vial de TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabla 12: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (10 mg/ml) para la escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 3 ml)
Escalada de dosis 2 (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Utilice la Tabla 13 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de tratamiento de 1,5 mg/kg utilizando el vial de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabla 13: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (90 mg/ml) para la dosis de tratamiento (1,5 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,7 ml)
Dosis de tratamiento (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Utilice la Tabla 14 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y el número de viales necesarios en función del peso corporal actual del paciente para la dosis de tratamiento de 3 mg/kg utilizando el vial de TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabla 14: Volúmenes de inyección de TECVAYLI (90 mg/ml) para la dosis de tratamiento (3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (ml)	Número de viales (1 vial = 1,7 ml)
Dosis de tratamiento (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1

45-49,9	144	1,6	1
50-59,9	162	1,8	2
60-69,9	198	2,2	2
70-79,9	225	2,5	2
80-89,9	252	2,8	2
90-99,9	288	3,2	2
100-109,9	315	3,5	3
110-119,9	342	3,8	3
120-129,9	378	4,2	3
130-139,9	405	4,5	3
140-149,9	432	4,8	3
150-160	468	5,2	4

- Saque el vial de TECVAYLI correspondiente del almacenamiento refrigerado (2 °C – 8 °C) y equilibrelo a temperatura ambiente (15 °C – 30 °C), si es necesario, durante al menos 15 minutos. No caliente TECVAYLI de ninguna otra forma.
- Una vez equilibrado, dé vueltas suavemente al vial durante aproximadamente 10 segundos para mezclarlo. No agitar.
- Extraiga el volumen de inyección requerido de TECVAYLI del (de los) vial(es) en una jeringa de tamaño adecuado usando una aguja de transferencia.
 - Cada volumen de inyección no debe superar los 2,0 ml. Divida las dosis que requieran más de 2,0 ml de forma equitativa en varias jeringas.
- TECVAYLI es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringas de polipropileno y policarbonato.
- Sustituya la aguja de transferencia por otra de tamaño adecuado para la inyección.
- Inspeccione TECVAYLI visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No lo utilice si la solución está descolorida, o turbia, o si hay partículas extrañas.
 - La solución inyectable de TECVAYLI es de incolora a amarillo claro.

Administración de TECVAYLI

- Inyectar el volumen requerido de TECVAYLI en el tejido subcutáneo del abdomen (lugar de inyección preferido). Alternativamente, TECVAYLI se puede inyectar en el tejido subcutáneo en otros sitios (por ejemplo, en el muslo).
- Si se requieren varias inyecciones (en monoterapia o como tratamiento combinado), los sitios de inyección de TECVAYLI deben estar separados por lo menos 2 cm.
- No inyectar en tatuajes o cicatrices o en zonas en las que la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o no intacta.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2022
Fecha de la última renovación: 12/junio/2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2026

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

*Financiación aprobada por el SNS para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluidos un IMiD, un IP y un Ac anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, que deberán cumplir los siguientes requisitos: Diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG, edad ≥ 18 años, haber recibido como parte de los tratamientos previos un IP, un IMiD y un anticuerpo anti-CD38, haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, tener buen estado funcional ECOG 0-1 y no haber recibido tratamiento previo con terapia CAR-T dirigida frente a BCMA. La indicación en combinación con daratumumab para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, está pendiente de financiación.