

Talkvetamab▼: Usmernenia týkajúce sa identifikácie, manažmentu a monitorovania neurotoxicity

Talkvetamab TALVEY™

Dátum vyhotovenia: September 2023

EM-143397

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce udalosti, nájdete na strane 14.

Verzia 1, RMP 1.5, Schválené ŠÚKL január/2024.

Obsah

Ciele edukačného materiálu	4
Identifikácia neurotoxicity vrátane ICANS	5
Riziko neurotoxicity vrátane ICANS	6-7
Manažment neurotoxicity vrátane ICANS	8-11
Manažment neurotoxicity okrem ICANS	12
Monitorovanie neurotoxicity vrátane ICANS	13
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie	14
Príloha I: Manažment CRS	15-16
Slovník pojmov	17

Ciele edukačného materiálu

Tento edukačný materiál je určený všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať alebo podávať talkvetamab.

Kľúčové ciele

- Uľahčiť identifikáciu neurotoxicity vrátane ICANS
- Zabezpečiť informovanosť o riziku neurotoxicity vrátane ICANS a poskytnúť odporúčania na minimalizáciu rizika*
- Uľahčiť manažment neurotoxicity vrátane ICANS
- Uľahčiť monitorovanie neurotoxicity vrátane ICANS
- Zabezpečiť, aby boli nežiaduce reakcie primerane a náležite hlásené

*Vrátane informácií o frekvencii, závažnosti a čase nástupu pozorovaného u pacientov, ktorí boli liečení talkvetamabom.

ICANS, syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Identifikácia neurotoxicity vrátane ICANS

- Klinické **prejavy a príznaky ICANS** môžu okrem iného zahŕňať tieto stavy¹:

Zmätenosť	Somnolencia
Znížená úroveň vedomia	Letargia
Dezorientácia	Bradyfrénia

- Nástup ICANS môže byť súbežný s CRS, môže nastať po ústupe CRS alebo k jeho nástupu môže dôjsť aj bez prítomnosti CRS¹.

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome)

ICANS, syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

Riziko neurotoxicity vrátane ICANS

Výsledky hlásené v štúdií MonumenTAL-1¹

Po liečbe talkvetamabom sa vyskytli závažné alebo život ohrozujúce neurotoxicity vrátane ICANS

- V štúdií MonumenTAL-1 (n = 339) boli u **29 % pacientov**, ktorým bol podávaný talkvetamab, hlásené udalosti neurotoxicity.
 - Najčastejšie hlásenou udalosťou vyplývajúcou z neurotoxicity bola **bolesť hlavy** (9 %).
 - Údaje o ICANS boli zbierané iba v 2. fáze štúdie MonumenTAL-1; z 265 pacientov v 2. fáze sa **ICANS vyskytol u 9,8 %** (n = 26) pacientov.
- Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní talkvetamabu u **pacientov s myelómom postihujúcim CNS** alebo inými klinicky relevantnými patologickými stavmi CNS*.
- **Tabuľka 1** a **tabuľka 2** uvádzajú **klúčové hlásené výsledky** neurotoxicity vrátane ICANS a ICANS v štúdií MonumenTAL-1.

Tabuľka 1. Hlásená neurotoxicita vrátane ICANS v štúdií MonumenTAL-1 (n = 339)¹

	MonumenTAL-1 (n = 339)
Incidenca udalostí neurotoxicity, %	
1. stupeň	17
2. stupeň	11
3. stupeň	2,3
4. stupeň	0,3

*Pacienti s myelómom postihujúcim CNS alebo inými klinicky relevantnými patologickými stavmi CNS neboli zaradení do MonumenTAL-1 z dôvodu potenciálneho rizika ICANS.

ICANS, syndróm neurotoxicity spojený s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

Výsledky hlásené v štúdií MonumentAL-1 (pokračovanie)

Tabuľka 2. Hlásené ICANS v 2. fáze štúdie MonumentAL-1 (n = 265)¹

	2. fáza štúdie MonumentAL-1 (n = 265)
Incidencia ICANS	
Všetky stupne, %	9,8
3. alebo 4. stupeň, %	2,3
Viac ako jedna udalosť, %	3
Súbežne s CRS*, %	68
Fatálne udalosti, n	1
Najčastejšie klinické prejavy ICANS, %	
Zmätenosť	3,8
Dezorientácia	1,9
Somnolencia	1,9
Znížená úroveň vedomia	1,9
Medián času nástupu ICANS, hodiny	28
Udalosti ICANS do 48 hodín od poslednej dávky, %	68
Udalosti ICANS po 48 hodinách od poslednej dávky, %	32
Medián trvania ICANS, hodiny	9

U väčšiny pacientov sa ICANS vyskytol počas fázy postupného zvyšovania dávky po dávke 0,01 mg/kg a 0,06 mg/kg alebo po prvom podaní dávky 0,4 mg/kg a 0,8 mg/kg (s výskytom 3 % pri každej z dávok).¹

*Počas CRS alebo do 7 dní po jeho ústupe.

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome)

ICANS, syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

Manažment neurotoxicity vrátane ICANS

- Pri prvom prejave neurotoxicity vrátane ICANS je potrebné zvážiť **neurologické vyšetrenie** a vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov.¹
- V prípade ICANS a iných neurotoxicít sa má liečba talkvetamabom **pozastaviť alebo ukončiť** v závislosti od závažnosti a majú sa dodržiavať odporúčania pre manažment ICANS. Odporúčania týkajúce sa manažmentu sú uvedené v **tabulke 3** a v **tabulke 4**.¹
- V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurotoxicít vrátane ICANS sa má poskytnúť **intenzívna starostlivosť a podporná liečba**.¹

Talkvetamab sa má podávať na pracovisku primerane vyškoleným zdravotníckym personálom a vhodným zdravotníckym vybavením na zvládnutie závažných reakcií vrátane CRS a neurotoxicity vrátane ICANS.¹

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome)

ICANS, syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

Tabuľka 3. Odporúčania pre manažment ICANS¹

Stupeň ICANS ^{*‡}	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
1. stupeň Skóre ICE [¶] 7 – 9 alebo znížená úroveň vedomia: [§] prebúdza sa spontánne	<ul style="list-style-type: none"> • Manažment CRS podľa Prílohy I • Monitorujte neurologické príznaky a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom podľa uváženia lekára 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorujte neurologické príznaky a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom podľa uváženia lekára
2. stupeň Skóre ICE [¶] 3 – 6 alebo znížená úroveň vedomia: [§] prebúdza sa na hlas	<ul style="list-style-type: none"> • Podávajte tocilizumab podľa Prílohy I pre manažment CRS • Ak po začatí liečby tocilizumabom nedôjde k zlepšeniu, podávajte dexametazón^{**} 10 mg intravenózne každých 6 hodín, ak už nepodávate iné kortikosteroidy. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom dávku znižujte až do ukončenia liečby 	<ul style="list-style-type: none"> • Podávajte dexametazón^{**} 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom dávku znižujte až do ukončenia liečby
	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým ICANS neustúpi • Zvážte podanie nesesdatívnych antikonvulzív (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým ICANS neustúpi • Zvážte podanie nesesdatívnych antikonvulzív (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie • Monitorujte pacienta počas 48 hodín po ďalšej dávke talkvetamabu. Poučte pacientov, aby počas monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia 	

*Manažment je určený najzávažnejšou udalosťou, ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine. †Na základe klasifikácie ASTCT pre ICANS.²

¶Ak je možné pacienta prebrať a je schopný absolvovať hodnotenie encefalopatie spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), vyhodnoťte: orientáciu (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); pomenovanie (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); splnenie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a pozornosť (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak pacienta nie je možné prebrať z bezvedomia a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE, (4. stupeň ICANS) = 0 bodov. §Nemožno pripísať žiadnej inej príčine. **Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo jeho ekvivalent.

ASTCT, Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome); ICANS, syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ICE, encefalopatia spojená s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector-cell associated encephalopathy).

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Tabuľka 3. Odporúčania pre manažment ICANS (pokračovanie)¹

Stupeň ICANS ^{*,‡}	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
<p>3. stupeň</p> <p>Skóre ICE[¶] 0 – 2</p> <p>(ak je skóre ICE 0, ale pacienta je možné prebrať [napr. pacient je pri vedomí s celkovou afáziou] a je možné vykonať hodnotenie) alebo znížená úroveň vedomia:[§] prebúda sa iba na dotykový podnet alebo epileptické záchvaty[§] buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> akýkoľvek klinický epileptický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo ustúpi, alebo, nekonvulzívne záchvaty na EEG, ktoré po intervencii vymiznú <p>alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/lokálny edém na zobrazovacích vyšetreniach neurologickej sústavy[§]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte tocilizumab podľa Prílohy I pre manažment CRS Podávajte dexametazón^{**} 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a dávkou opakujte každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom dávku znižujte až do ukončenia liečby <hr/> <ul style="list-style-type: none"> Zvážte nesedatívne antikonvulzíva (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami pre ďalšie vyhodnotenie 	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte dexametazón^{**} 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeň a potom dávku znižujte až do ukončenia liečby
	<p>Prvý výskyt:</p> <p>Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým ICANS neustúpi</p> <ul style="list-style-type: none"> Monitorujte pacienta počas 48 hodín po ďalšej dávke talkvetamabu. Poučte pacientov, aby počas monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia 	
	<p>Opakovaný výskyt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom 	

*Manažment je určený najzávažnejšou udalosťou, ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine. [‡]Na základe klasifikácie ASTCT pre ICANS.²

[¶]Ak je možné pacienta prebrať a je schopný absolvovať hodnotenie encefalopatie sporej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), vyhodnoťte: orientáciu (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); pomenovanie (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); splnenie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a pozornosť (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak pacienta nie je možné prebrať z bezvedomia a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE, (4. stupeň ICANS) = 0 bodov. [§]Nemožno pripísať žiadnej inej príčine. ^{**}Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo jeho ekvivalent.

ASTCT, Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome); EEG, elektroencefalogram; ICANS, syndróm neurotoxicity sporej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ICE, encefalopatia spojená s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector-cell associated encephalopathy).

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Tabuľka 3. Odporúčania pre manažment ICANS (pokračovanie)¹

Stupeň ICANS*‡	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
<p>4. stupeň</p> <p>Skóre ICE¹ 0 (pacienta nie je možné prebrať a nie je možné vykonať hodnotenie ICE) alebo znížená úroveň vedomia[§] buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacienta nie je možné prebrať, alebo na prebratie sú potrebné silné alebo opakované dotykové podnety alebo stupor alebo kóma <p>Alebo epileptické záchvaty[§] buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút) alebo opakujúce sa klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu na východiskový stav medzi záchvatmi, <p>alebo motorické nálezy:[§]</p> <ul style="list-style-type: none"> hlboká fokálna motorická slabosť, ako je hemiparéza alebo paraparéza, <p>alebo zvýšený intrakraniálny tlak/cerebrálny edém,[§] s prejavmi/príznakmi, ako sú:</p> <ul style="list-style-type: none"> difúzny edém mozgu na zobrazovacích vyšetreniach, alebo decerebrovaný alebo dekortikovaný postoj, alebo obrtna VI kraniálneho nervu, alebo papiloedém alebo Cushingova triáda 	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte tocilizumab podľa Prílohy I pre manažment CRS Podávajte dexametazón** 10 mg intravenózne a dávku opakujte každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeňa potom dávku znižujte až do ukončenia liečby Alebo zvážte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne s prvou dávkou tocilizumabu a pokračujte intravenóznym metylprednizolónom 1 000 mg denne počas 2 dní alebo dlhšie 	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte dexametazón** 10 mg intravenózne a dávku opakujte každých 6 hodín. Pokračujte v podávaní dexametazónu až do úpravy na 1. alebo nižší stupeňa potom dávku znižujte až do ukončenia liečby Alebo zvážte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom postupujte podľa vyššie uvedených odporúčaní
	<ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom Zvážte nesesatívne antikonvulzíva (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie vyhodnotenie V prípade zvýšeného intrakraniálneho tlaku/cerebrálneho edému si pozrite miestne inštitucionálne smernice pre manažment 	

*Manažment je určený najzávažnejšou udalosťou, ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine. †Na základe klasifikácie ASTCT pre ICANS.²

‡Ak je možné pacienta prebrať a je schopný absolvovať hodnotenie encefalopatie spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), vyhodnoťte: orientáciu (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); pomenovanie (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); splnenie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a pozornosť (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak pacienta nie je možné prebrať z bezvedomia a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE, (4. stupeň ICANS) = 0 bodov. §Nemožno pripísať žiadnej inej príčine. **Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo jeho ekvivalent.

ASTCT, Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome); EEG, elektroencefalogram; ICANS, syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ICE, encefalopatia spojená s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector-cell associated encephalopathy).

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Manažment neurotoxicity okrem ICANS

Tabuľka 4. Odporúčania pre manažment neurotoxicity okrem ICANS¹

Závažnosť*	Opatrenia		
1. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým príznaky neurotoxicity neustúpia alebo kým nedôjde k ich stabilizácii[‡] 		
2. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým sa príznaky neurotoxicity nezlepšia na 1. stupeň alebo lepšie[‡] Poskytnite podpornú liečbu 		
3. stupeň	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><u>Prvý výskyt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým sa príznaky neurotoxicity nezlepšia na 1. stupeň alebo lepšie[‡] Poskytnite podpornú liečbu </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><u>Opakovaný výskyt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť </td> </tr> </table>	<p><u>Prvý výskyt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým sa príznaky neurotoxicity nezlepšia na 1. stupeň alebo lepšie[‡] Poskytnite podpornú liečbu 	<p><u>Opakovaný výskyt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť
<p><u>Prvý výskyt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým sa príznaky neurotoxicity nezlepšia na 1. stupeň alebo lepšie[‡] Poskytnite podpornú liečbu 	<p><u>Opakovaný výskyt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť 		
4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť 		

*Na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (NCI CTCAE), verzia 4.03.
[‡]Odporúčania týkajúce sa opätovného nasadenia talkvetamabu po oneskorení dávky nájdete v Súhrne charakteristických vlastností talkvetamabu.

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

Monitorovanie neurotoxicity vrátane ICANS

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní na prejavy a príznaky neurotoxicity a majú byť okamžite liečení.¹

Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky neurotoxicity vrátane ICANS.¹

- Pri prvom prejave neurotoxicity vrátane ICANS treba pacienta **okamžite vyšetriť** a poskytnúť mu podpornú liečbu v závislosti od závažnosti príznakov.¹
- Pacienti, u ktorých sa vyskytne ICANS druhého alebo vyššieho stupňa, majú byť poučení, aby zostali **v blízkosti zdravotníckeho zariadenia**, a majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky počas 48 hodín po podaní ďalšej dávky talkvetamabu.¹
- Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS majú byť pacienti poučení, aby **nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje** počas fázy postupného zvyšovania dávky a počas 48 hodín po ukončení fázy postupného zvyšovania dávky a v prípade nového výskytu akýchkoľvek neurologických príznakov až do ich vymiznutia.¹

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

- Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku.
- Od zdravotníckych pracovníkov sa požaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
Telefón: + 421 2 507 01 206
Email: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku. V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj lokálnej pobočke držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku. Kontaktné údaje nájdete v tabuľke nižšie.

Názov lieku	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Kontakt
Talvey	Johnson & Johnson, s.r.o.	Karadžičova 12, 821 08 Bratislava tel.: +421 232 408 400 e-mail: farmakovigilance@its.jnj.com

▼ Talvey je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

- Pri hlásení podozrenia na nežiaducu reakciu uveďte čo najviac informácií vrátane informácií o anamnéze, akýchkoľvek súbežne podávaných liekoch, dátume nástupu a dátume liečby.

Príloha I: Manažment CRS

Tabuľka 5. Odporúčania pre manažment CRS¹

Stupeň CRS*	Postupy zahŕňajúce talkvetamab	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroidy [¶]
1. stupeň Teplota $\geq 38\text{ °C}$ [§]	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým CRS neustúpi Pred ďalšou dávkou talkvetamabu podajte lieky podávané pred liečbou 	<ul style="list-style-type: none"> Možné zvážiť 	<ul style="list-style-type: none"> Neaplikovateľné
2. stupeň Teplota $\geq 38\text{ °C}$ [§] a jeden z nasledujúcich príznakov: <ul style="list-style-type: none"> Hypotenzia reagujúca na tekutiny a nevyžadujúca vazopresory alebo Potreba kyslíka privádzaného nízkoprietokovou nazálnou kanylou** alebo do blízkosti 	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie talkvetamabu, kým CRS neustúpi Pred ďalšou dávkou talkvetamabu podajte lieky podávané pred liečbou Monitorujte pacienta počas 48 hodín po ďalšej dávke talkvetamabu. Poučte pacientov, aby počas monitorovania zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte tocilizumab[¶] 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Neprekračujte 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky. 	<ul style="list-style-type: none"> Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku podávania tocilizumabu, podávajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte v používaní kortikosteroidu, kým udalosť nebude 1. alebo nižšieho stupňa, potom dávku znižujte

*Na základe klasifikácie ASTCT pre CRS.² [‡]Podrobnosti nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab.

[¶]Nereagujúci CRS liečte podľa inštitucionálnych smerníc. [§]Pripísaná CRS. Horúčka nemusí byť vždy prítomná súčasne s hypotenziou alebo hypoxiou, pretože môže byť maskovaná intervenciami, ako sú antipyretiká alebo anticytokínová terapia (napr. tocilizumab alebo kortikosteroidy). ^{**}Nízkoprietoková nazálna kanyla má prietok $\leq 6\text{ l/min}$ a vysokoprietoková nazálna kanyla má prietok $> 6\text{ l/min}$.

ASTCT, Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome)

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Manažment CRS (pokračovanie)

Tabuľka 5. Odporúčania pre manažment CRS (pokračovanie)¹

Stupeň CRS*	Postupy zahŕňajúce talkvetamab	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroidy [¶]
3. stupeň Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\S}$ a jeden z nasledujúcich príznakov: <ul style="list-style-type: none"> Hypotenzia vyžadujúca jeden vazopresor s vazopresínom alebo bez neho alebo Potreba kyslíka privádzaného pomocou vysokoprietokovej nazálnej kanyly**, tvárovej masky, masky bez rezervoáru alebo Venturiho masky. 	Trvanie < 48 hodín: <ul style="list-style-type: none"> Ako pri CRS 2. stupňa Opakovaný výskyt alebo trvanie ≥ 48 hodín: <ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom. 	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Neprekračujte 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky. 	<ul style="list-style-type: none"> Ak nedôjde k zlepšeniu, podávajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo dexametazón (napríklad 10 mg intravenózne každých 6 hodín). Pokračujte v používaní kortikosteroidu, kým udalosť nebude 1. alebo nižšieho stupňa, potom dávku znižujte a liek vysadte v priebehu 3 dní.
4. stupeň Teplota $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\S}$ a jeden z nasledujúcich príznakov: <ul style="list-style-type: none"> Hypotenzia vyžadujúca viacnásobné vazopresory (okrem vazopresínu) alebo Potreba kyslíka s pozitívnym tlakom (napr. kontinuálny pozitívny tlak v dýchacích cestách [CPAP], dvojúrovňový pozitívny tlak v dýchacích cestách [BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia). 	<ul style="list-style-type: none"> Natrvalo ukončíte liečbu talkvetamabom. 	<ul style="list-style-type: none"> Podávajte tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť hodnota 800 mg). Opakujte podávanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak pacient nereaguje na intravenózne tekutiny alebo na zvýšený doplnkový kyslík. Neprekračujte 3 dávky za 24 hodín; celkovo na maximálne 4 dávky. 	<ul style="list-style-type: none"> Ako je uvedené vyššie, alebo podávajte metylprednizolón 1 000 mg intravenózne denne počas 3 dní podľa uváženia lekára. Ak sa stav nezlepší alebo ak sa stav zhorší, zvážte alternatívne imunosupresíva.[¶]

*Na základe klasifikácie ASTCT pre CRS.² [‡]Podrobnosti nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab.

[§]Nereagujúci CRS liečte podľa inštitucionálnych smerníc. [¶]Pripísaná CRS. Horúčka nemusí byť vždy prítomná súčasne s hypotenziou alebo hypoxiou, pretože môže byť maskovaná intervenciami, ako sú antipyretiká alebo anticytokínová terapia (napr. tocilizumab alebo kortikosteroidy). **Nízkoprietoková nazálna kanyla má prietok ≤ 6 l/min a vysokoprietoková nazálna kanyla má prietok > 6 l/min.

ASTCT, Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

CRS, syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome)

1. TALVEY. Súhrn charakteristických vlastností lieku pre EÚ, 2023.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638. Dodatok I: Manažment CRS

Slovník pojmov

ASCT	Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu
CNS	Centrálny nervový systém
CRS	Syndróm uvoľňovania cytokínov
EEG	Elektroencefalogram
ICANS	Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami
ICE	Encefalopatia spojená s imunitnými efektorovými bunkami

