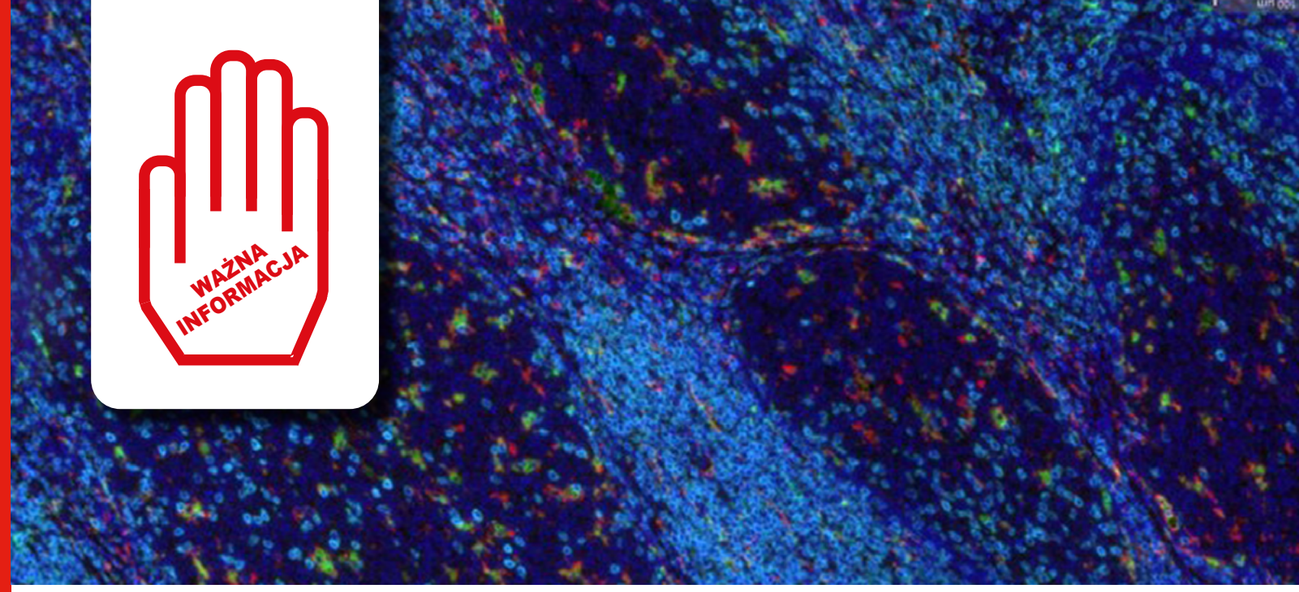


Talkwetamab▼: Wytyczne RMP dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania neurotoksyczności

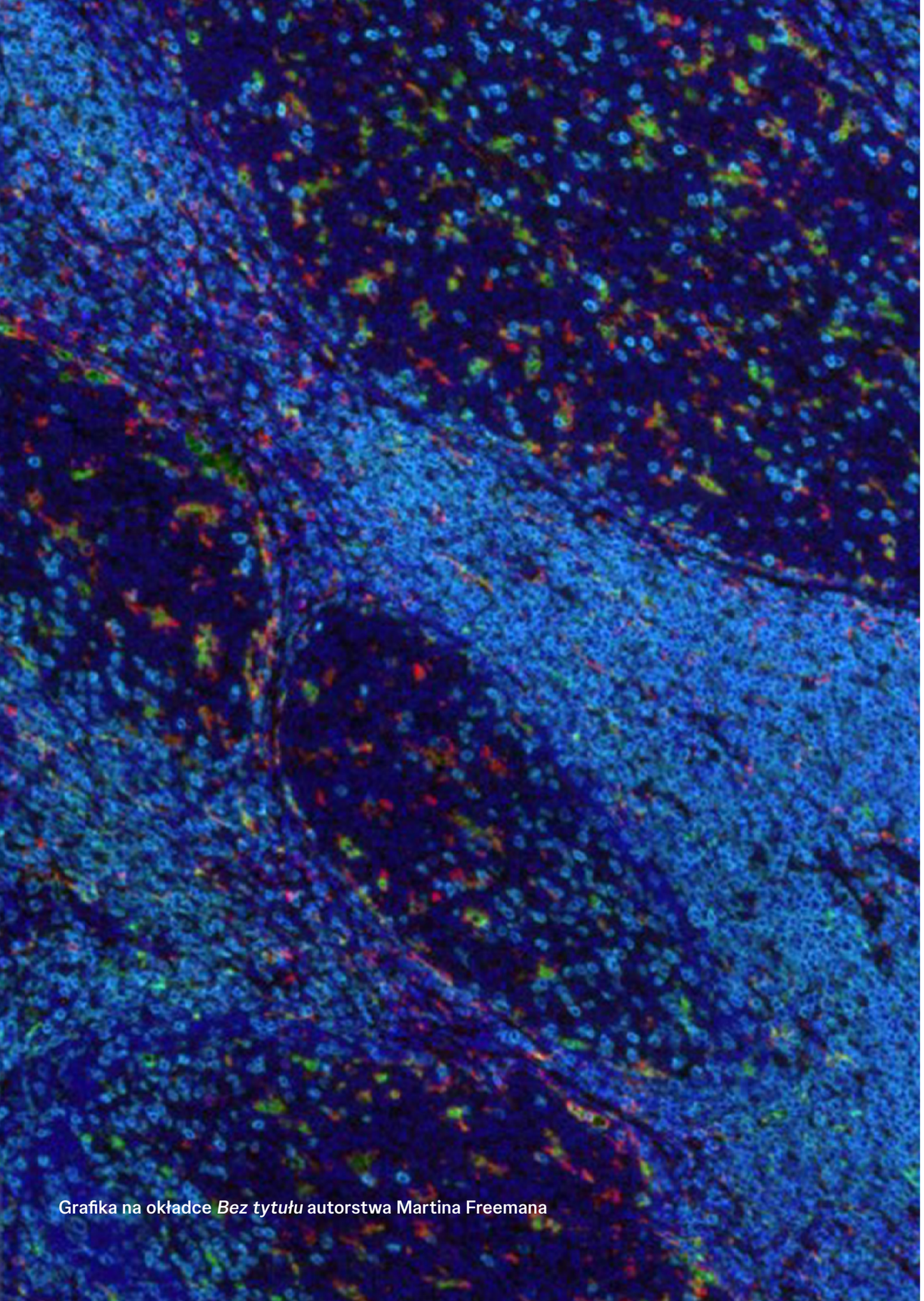
Talkwetamab
TALVEY®

EM-177905_02
Data opracowania: październik 2024

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz strona 15.

Johnson&Johnson
Innovative Medicine

Oncology



Grafika na okładce *Bez tytułu* autorstwa Martina Freemana

Spis treści

Cele materiału edukacyjnego	3
Rozpoznanie neurotoksyczności, w tym ICANS	4
Ryzyko neurotoksyczności, w tym ICANS	5
Postępowanie w neurotoksyczności, w tym ICANS	8
Postępowanie w neurotoksyczności, z wyłączeniem ICANS	12
Monitorowanie neurotoksyczności, w tym ICANS	13
Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych	14
Załącznik I: Postępowanie w przypadku CRS	14
Załącznik II: Krajowy system zgłaszania działań niepożądanych	18

CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.

Cele materiału edukacyjnego

Niniejszy materiał edukacyjny jest przeznaczony dla wszystkich pracowników ochrony zdrowia, którzy będą zlecać lub podawać talkwetamab

Główne cele

- Ułatwić rozpoznanie neurotoksyczności, w tym ICANS
- Poinformować o ryzyku neurotoksyczności, w tym ICANS, i przedstawić zalecenia minimalizujące to ryzyko*
- Ułatwić leczenie neurotoksyczności, w tym ICANS
- Ułatwić monitorowanie neurotoksyczności, w tym ICANS
- Zapewnić, aby zgłaszanie działań niepożądanych odbywało się w odpowiedni i właściwy sposób

*W tym informacje na temat częstości, nasilenia i czasu do wystąpienia objawów u pacjentów leczonych talkwetamabem.
ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.

Rozpoznanie neurotoksyczności, w tym ICANS

- Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi:

Stan splątania	**Senność**
Obniżony poziom świadomości	**Letarg**
Dezorientację	**Bradyfrenię**

- Wystąpienie ICANS może być równoczesne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS

CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Ryzyko neurotoksyczności, w tym ICANS

Wyniki zgłoszone w badaniu MonumenTAL-1

Podczas terapii talkwetamabem występowało ciężkie lub zagrażające życiu toksyczne działanie na układ nerwowy, w tym ICANS

- W badaniu MonumenTAL-1 (N=339) zdarzenia neurotoksyczności zgłoszono u **29% pacjentów** otrzymujących talkwetamab
  - Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem neurotoksyczności był **ból głowy** (9%)
  - Raporty o ICANS zebrano tylko dla fazy 2. badania MonumenTAL-1. Spośród 265 pacjentów w fazie 2., **ICANS wystąpił u 9,8%** (n=26) pacjentów
- Brak danych dotyczących stosowania talkwetamabu u **pacjentów z zajęciem OUN** przez szpiczaka lub z innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN*
- **Tabele 1 i 2** przedstawiają **główne zgłaszane wyniki** dla neurotoksyczności, w tym ICANS i ICANS w badaniu MonumenTAL-1

Tabela 1. Neurotoksyczność, w tym ICANS zgłoszona w badaniu MonumenTAL-1 (N=339)

	MonumenTAL-1 (N=339)
Częstość występowania zdarzeń neurotoksyczności, %	
Stopień 1	17
Stopień 2	11
Stopień 3	2,3
Stopień 4	0,3

*Pacjenci z zajęciem OUN przez szpiczaka lub innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN nie kwalifikowali się do badania MonumenTAL-1 ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ICANS. OUN, ośrodkowy układ nerwowy; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
TALVEY. Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Tabela 2. ICANS zgłoszone w fazie 2. badania MonumenTAL-1 (n=265)

	Faza 2. badania MonumenTAL-1 (n=265)
Częstość występowania ICANS	
Każdy stopień, %	9,8
Stopień 3/4, %	2,3
Więcej niż jedno zdarzenie, %	3
Jednocześnie z CRS*, %	68
Zdarzenia zakończone zgonem, n	1
Najczęściej zgłaszane objawy kliniczne ICANS, %	
Stan splątania	3,8
Dezorientacja	1,9
Senność	1,9
Obniżony poziom świadomości	1,9
Mediana czasu do wystąpienia ICANS, godziny	28
Zdarzenia ICANS w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, %	68
Zdarzenia ICANS po 48 godzinach od ostatniej dawki, %	32
Mediana czasu trwania ICANS, godziny	9

Większość pacjentów doświadczyła ICANS podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg, dawki 0,06 mg/kg lub początkowej dawki terapeutycznej (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (po 3%)

*W trakcie lub w ciągu 7 dni od ustąpienia CRS. CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Postępowanie w przypadku neurotoksyczności, w tym ICANS

- Przy pierwszych objawach neurotoksyczności, w tym ICANS, należy rozważyć **ocenę neurologiczną** i wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych
- W przypadku wystąpienia ICANS i innych neurotoksyczności należy **wstrzymać lub przerwać leczenie** talkwetamabem, w zależności od stopnia ciężkości i postępować zgodnie z zaleceniami
  - Zalecenia dotyczące postępowania znajdują się w **Tabeli 3** i **Tabeli 4**
- W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów neurotoksyczności, w tym ICANS **należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające**

Talkwetamab powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiedni personel medyczny, mający do dyspozycji odpowiedni sprzęt medyczny w celu opanowania ciężkich reakcji, w tym CRS i neurotoksyczności, w tym ICANS

CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Tabela 3. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku ICANS[1]

Stopień ICANS*‡	Jednocześnie CRS	Brak jednoczesnego CRS
Stopień 1 ICE¶ wynik 7–9 lub obniżony poziom świadomości:§ wybudza się spontanicznie	• Postępowanie w przypadku CRS zgodnie z **załącznikiem I** • Monitorowanie objawów neurologicznych i rozważenie konsultacji i oceny neurologicznej, według uznania lekarza	• Monitorowanie objawów neurologicznych i rozważenie konsultacji i oceny neurologicznej, według uznania lekarza
	• Należy wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu ustąpienia ICANS • Należy rozważyć stosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów drgawkowych	
Stopień 2 ICE¶ wynik 3–6 lub obniżony poziom świadomości:§ budzi się w reakcji na głos	• Podawać tocilizumab zgodnie z **załącznikiem I** dotyczącym leczenia CRS • W przypadku braku poprawy po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem, należy podawać deksametazon** w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeśli wcześniej nie stosowano innych kortykosteroidów. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę	• Podawać deksametazon** w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę
	• Należy wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu ustąpienia ICANS • Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i u innych specjalistów w celu dalszej oceny • Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki talkwetamabu. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania	

*Postępowanie zależy od najpoważniejszego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie. ‡Ocena ASTCT dla ICANS.[2] ¶Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do przeprowadzenia oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: Orientację (orientacja w roku, miesiącu, mieście, szpitalu = 4 punkty); Nazywanie (nazwanie 3 obiektów, np. wskazanie zegara, długopisu, guzika = 3 punkty); Wykonywanie poleceń (np. „pokazać 2 palce" lub „zamknąć oczy i wystawić język" = 1 punkt); Pisanie (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); i Uwagę (liczenie od 100 do tyłu co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie reaguje na bodźce i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów. §Nie wynika z żadnej innej przyczyny. **Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika. ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICE, encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.
2. Lee DW, i wsp. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Stopień ICANS*‡	Jednocześnie CRS	Brak jednoczesnego CRS
Stopień 3 ICE¶ wynik 0–2 (Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjenta można pobudzić [np. przytomny z afazją globalną] i zdolny do przeprowadzenia oceny) lub ma obniżony poziom świadomości:§ budzi się tylko na bodziec dotykowy lub występują napady drgawkowe§: • jakikolwiek napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub • napady niedrgawkowe w elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji lub występuje podwyższone ciśnienie śródczaszkowe: ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym§	• Podawać tocilizumab zgodnie z **załącznikiem I** dotyczącym leczenia CRS • Podawać deksametazon** 10 mg dożylnie z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę	• Podawać deksametazon** w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę
	• Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i u innych specjalistów w celu dalszej oceny <u>Pierwsze wystąpienie:</u> • Wstrzymać stosowanie talkwetamabu do czasu ustąpienia ICANS • Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki talkwetamabu. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania <u>Powtarzające się:</u> • Trwałe zaprzestanie stosowania talkwetamabu	

*Postępowanie zależy od najpoważniejszego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie. ‡Ocena ASTCT dla ICANS.[2] ¶Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do przeprowadzenia oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: Orientację (orientacja w roku, miesiącu, mieście, szpitalu = 4 punkty); Nazywanie (nazwanie 3 obiektów, np. wskazanie zegara, długopisu, guzika = 3 punkty); Wykonywanie poleceń (np. „pokazać 2 palce" lub „zamknąć oczy i wystawić język" = 1 punkt); Pisanie (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); i Uwagę (liczenie od 100 do tyłu co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie reaguje na bodźce i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów. §Nie wynika z żadnej innej przyczyny. **Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika. ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICE, encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.
2. Lee DW, i wsp. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Stopień ICANS*‡	Jednocześnie CRS	Brak jednoczesnego CRS
Stopień 4 ICE¶ wynik 0 (Pacjent nie reaguje na bodźce i jest niezdolny do przeprowadzenia oceny ICE) lub ma obniżony poziom świadomości§: • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub stupor lub śpiączka lub występują napady drgawkowe§: • zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (>5 minut) lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub występują zaburzenia motoryczne:§ • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczy lub niedowład poprzeczny, lub występuje podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu,§ z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • sztywność odmóżdżeniowa lub odkorowanie, lub • porażenie nerwu czaszkowego VI, lub • obrzęk brodawkowaty lub • triada Cushinga	• Podawać tocilizumab zgodnie z **załącznikiem I** dotyczącym leczenia CRS • Podać deksametazon** w dawce 10 mg dożylnie i powtarzać dawkę co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę • Alternatywnie można rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni	• Podawać deksametazon** w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę • Alternatywnie można rozważyć podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dawce 1000 mg na dobę przez 3 dni; jeśli nastąpi poprawa, należy postępować jak powyżej
	• Trwałe zaprzestanie stosowania talkwetamabu • Rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych, które nie mają działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w profilaktyce napadów. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i u innych specjalistów w celu dalszej oceny. • W przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego/obrzęku mózgu należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi	

*Postępowanie zależy od najpoważniejszego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie. ‡Ocena ASTCT dla ICANS.[2] ¶Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do przeprowadzenia oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: Orientację (orientacja w roku, miesiącu, mieście, szpitalu = 4 punkty); Nazywanie (nazwanie 3 obiektów, np. wskazanie zegara, długopisu, guzika = 3 punkty); Wykonywanie poleceń (np. „pokazać 2 palce" lub „zamknąć oczy i wystawić język" = 1 punkt); Pisanie (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); i Uwagę (liczenie od 100 do tyłu co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie reaguje na bodźce i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów. §Nie wynika z żadnej innej przyczyny. **Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika. ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CRS, zespół uwalniania cytokin; ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICE, encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.
2. Lee DW, i wsp. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Postępowanie w przypadku neurotoksyczności, z wyłączeniem ICANS

Tabela 4. Zalecane postępowanie w przypadku neurotoksyczności, z wyłączeniem ICANS

Nasilenie**	Postępowanie	
Stopień 1	• Wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu ustąpienia lub ustabilizowania się objawów neurotoksyczności‡	
Stopień 2	• Wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu, gdy objawy neurotoksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub niższego‡ • Zastosować terapię wspomagającą	
Stopień 3	**<u>Pierwsze wystąpienie:</u>** • Wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu, gdy objawy neurotoksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub niższego‡ • Zastosować terapię wspomagającą	**<u>Nawrót:</u>** • Trwale odstawić stosowanie talkwetamabu • Zastosować terapię wspomagającą, np. intensywną terapię
Stopień 4	• Trwale odstawić stosowanie talkwetamabu • Zastosować terapię wspomagającą, np. intensywną terapię	

*Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03. ‡W celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi wznawiania leczenia talkwetamabu, gdy nastąpiło opóźnienie w podaniu dawki, patrz Charakterystka Produktu Leczniczego.
ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Monitorowanie neurotoksyczności, w tym ICANS

☑ **Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neurotoksyczności i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie**

☑ **Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych neurotoksyczności, w tym ICANS, należy zwrócić się o pomoc lekarską**

- Przy pierwszych objawach neurotoksyczności, w tym ICANS, pacjenci powinni być **natychmiast poddani ocenie** i leczeni w zależności od stopnia ciężkości objawów
- Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego należy poinstruować, aby pozostawali **w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej** celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po następnej dawce talkwetamabu
- Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby **nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn** podczas fazy zwiększania dawki i przez 48 godzin po zakończeniu fazy zwiększania dawki talkwetamabu oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów

ICANS, zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego.
Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

**Ten produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany.
Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.
Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.**

- Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w **załączniku II**
- W celu poprawy identyfikowalności talkwetamabu, podczas zgłaszania zdarzenia niepożądanego należy wyraźnie odnotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego
- Zgłaszając podejrzewane działanie niepożądane, należy podać jak najwięcej informacji, w tym informacje dotyczące historii medycznej, wszelkich przyjmowanych jednocześnie leków, daty rozpoczęcia i zakończenia leczenia

Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.

Słowniczek

ASTCT	Amerykańskie Towarzystwo Transplantologii i Terapii Komórkowej (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. Cytokine release syndrome)
EEG	Elektroencefalogram
ICANS	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICE	Encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. Immune effector-cell associated encephalopathy)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)

Załącznik I:
Postępowanie w przypadku CRS

Tabela 5. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku CRS[1]

Stopień CRS*	Działania z talkwetamabem	Tocilizumab‡	Kortykosteroidy¶
Stopień 1 Temperatura ≥38°C§	• Wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu ustąpienia CRS • Podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki talkwetamabu	• Można rozważyć zastosowanie	• Nie dotyczy
Stopień 2 Temperatura ≥38°C§ z: • Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania wazopresorów, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie** lub przedmuchu	• Wstrzymać podawanie talkwetamabu do czasu ustąpienia CRS • Przed podaniem kolejnej dawki talkwetamabu należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji • Pacjenta należy monitorować przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki talkwetamabu. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej podczas monitorowania	• Podawać tocilizumab¶ w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg) • W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu • Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki	• Jeśli w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia stosowania tocilizumabu nie nastąpi poprawa, należy podawać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin • Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę przez 3 dni

*Na podstawie klasyfikacji ASTCT dla CRS.[2] ‡Szczegółowe informacje można znaleźć w drukach informacyjnych tocilizumabu. ¶W przypadku CRS niereagującego na leczenie należy postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi. §Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy). **Kaniula nosowa o małym przepływie - ≤ 6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie - > 6 l/min.
ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CRS, zespół uwalniania cytokin.
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.
2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Tabela 5. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku CRS (cd.)[1]

Stopień CRS*	Działania z talkwetamabem	Tocilizumab‡	Kortykosteroidy¶
Stopień 3 Temperatura ≥38°C§ z: • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub, • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o wysokim przepływie**, maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego	**Czas trwania <48 godzin:** • Jak w stopniu 2 **Powtarzające się lub czas trwania ≥48 godzin:** • Trwałe zaprzestanie stosowania talkwetamabu	• Podawać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg) • W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu • Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki	• W przypadku braku poprawy podawać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon (np. 10 mg dożylnie co 6 godzin) • Kontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzenia do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszać dawkę przez 3 dni
Stopień 4 Temperatura ≥38°C§ z: • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub • Zapotrzebowaniem na tlen przy dodatnim ciśnieniu (np. ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP], intubacja i wentylacja mechaniczna)	• Trwałe zaprzestanie stosowania talkwetamabu	• Podawać tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczając dawki 800 mg) • W razie potrzeby powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu • Ograniczyć do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki	• Jak wyżej lub podawać metyloprednizolon w dawce 1000 mg dożylnie na dobę przez 3 dni, według uznania lekarza • W przypadku braku poprawy lub pogorszenia stanu należy rozważyć zmianę leków immunosupresyjnych¶

*Na podstawie klasyfikacji ASTCT dla CRS.[2] ‡Szczegółowe informacje można znaleźć w drukach informacyjnych tocilizumabu. ¶W przypadku CRS niereagującego na leczenie należy postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi. §Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy). **Kaniula nosowa o małym przepływie - ≤ 6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie - > 6 l/min.
ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CRS, zespół uwalniania cytokin.
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TALVEY.
2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Załącznik II:
Krajowy system zgłaszania działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktow Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktow Leczniczych, Wyrobow Medycznych i Produktow Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.: telefonicznie (+48 22 237 6000) lub pocztą elektroniczną (JanssenPVPoland@its.jnj.com).

Notatki

