



Vodič za zdravstvene radnike za prepoznavanje, liječenje i praćenje neurološke toksičnosti

TALVEY®▼ (talkvetamab)

Ovaj Vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Talvey u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka Talvey. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Sadržaj

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju	3
Prepoznavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	4
Rizik od neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	5
Liječenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	7
Liječenje neurološke toksičnosti, izuzevši ICANS	11
Praćenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	12
Prijavljivanje sumnji na nuspojave	13
Dodatak I: Liječenje CRS*-a	15
Dodatak II: Prijavljivanje nuspojava	17

*CRS, sindrom otpuštanja citokina; ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU



Ovaj je edukacijski materijal namijenjen svim zdravstvenim radnicima za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati talkvetamab

Osnovne svrhe

- Olakšati prepoznavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Osvijestiti rizik od neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, i dati preporuke za minimizaciju tog rizika*
- Olakšati liječenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Olakšati praćenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Osigurati pravilno i primjereno prijavljivanje nuspojava

*Uključujući podatke o učestalosti, težini i vremenu do nastupa toksičnosti koji su zabilježeni u bolesnika liječenih talkvetamabom. ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava.

Prepoznavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- Neki od mogućih kliničkih znakova i simptoma ICANS-a:

Konfuzija

Somnolencija

Smanjena razina svijesti

Letargija

Dezorijentiranost

Bradifrenija

- ICANS se može javiti istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili čak u odsutnosti CRS-a

Rizik od neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

Prijavljeni ishodi u ispitivanju MonumentAL-1

Nakon liječenja talkvetamabom zabilježene su ozbiljne ili po život opasne neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- U ispitivanju MonumentAL-1 (N=339) neurološka toksičnost prijavljena je u **29% bolesnika** koji su primali talkvetamab
 - Najčešće prijavljena neurološka toksičnost bila je **glavobolja** (9%)
 - Podaci o ICANS-u prikupljali su se samo u fazi 2 ispitivanja MonumentAL-1; od 265 bolesnika koji su sudjelovali u fazi 2, **ICANS se javio kod njih 9.8%** (n=26)
- Nema podataka o primjeni talkvetamaba u **bolesnika sa zahvaćenošću SŽS-a mijelomom ili drugim klinički značajnim patologijama SŽS-a***
- U **Tablica 1** i **Tablica 2** sažeto su prikazani **najvažniji prijavljeni ishodi** za neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, odnosno samo za ICANS u ispitivanju MonumentAL-1

Tablica 1. Prijavljena neurološka toksičnost, uključujući ICANS, u ispitivanju MonumentAL-1 (N=339)

	MonumentAL-1 (N=339)
Incidencija neuroloških toksičnosti, %	
1. stupanj	17
2. stupanj	11
3. stupanj	2,3
4. stupanj	0,3

*Bolesnici sa zahvaćenošću SŽS-a mijelomom ili drugim klinički značajnim patologijama SŽS-a nisu mogli sudjelovati u ispitivanju MonumentAL-1 zbog mogućeg rizika od ICANS-a. ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava; SŽS, središnji živčani sustav. TALVEY®. Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.

Tablica 2. Prijavljen ICANS u fazi 2 ispitivanja MonumenTAL-1 (n=265)

	Phase 2 MonumenTAL-1 (n=265)
Incidencija ICANS-a	
Svi stupnjevi, %	9,8
3./4. stupanj, %	2,3
Više od jednog događaja, %	3
Istodoban CRS*, %	68
Događaji sa smrtnim ishodom, n	1
Najčešće kliničke manifestacije ICANS-a, %	
Konfuzija	3,8
Dezorijentiranost	1,9
Somnolencija	1,9
Smanjena razina svijesti	1,9
Medijan vremena do nastupa ICANS-a, sati	28
ICANS unutar 48 sati nakon primjene posljednje doze,%	68
ICANS više od 48 sati nakon primjene posljednje doze, %	32
Medijan trajanja ICANS-a, sati	9

U većine bolesnika ICANS se javio tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze, i to nakon primjene doze od 0,01 mg/kg, doze od 0,06 mg/kg ili prve terapijske doze od 0,4 mg/kg ili 0,8 mg/kg (3% za svaku)

*Pojava ICANS-a za trajanja CRS-a ili unutar 7 dana od njegova povlačenja. CRS, sindrom otpuštanja citokina; ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava.
TALVEY®, Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.

Liječenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, treba razmotriti **neurološku obradu** i isključiti druge moguće uzroke neuroloških simptoma
- U slučaju ICANS-a i drugih neuroloških toksičnosti potrebno je **odgoditi ili prekinuti** primjenu talkvetamaba, ovisno o težini događaja, te slijediti preporuke za njihovo liječenje
 - Preporuke za liječenje navedene su u **Tablici 3** i **Tablici 4**
- U slučaju teških ili po život opasnih neuroloških toksičnosti, uključujući ICANS, treba primijeniti **intenzivno liječenje i potpurnu terapiju**

Talkvetamab mora primjenjivati zdravstveni radnik koji na raspolaganju ima odgovarajuće obučeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu za liječenje teških reakcija, uključujući CRS i neurološku toksičnost, uključujući ICANS

Tablica 3. Preporuke za liječenje ICANS-a¹

Stupanj ICANS-a ^{*‡}	Istodoban CRS	Bez istodobnog CRS-a
<p>1. stupanj ICE[¶] indeks 7 - 9 ili smanjena razina svijesti:[§] bolesnik se spontano budi</p>	<ul style="list-style-type: none"> Liječiti CRS u skladu s uputama u Dodatku I Pratiti neurološke simptome i razmotriti neurološki pregled i obradu prema odluci liječnika 	<ul style="list-style-type: none"> Pratiti neurološke simptome i razmotriti neurološki pregled i obradu prema odluci liječnika
	<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se ICANS ne povuče Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja 	
<p>2. stupanj ICE[¶] indeks 3 - 6 ili smanjena razina svijesti:[§] Bolesnik se budi na poziv</p>	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Dodatku I Ako nakon uvođenja tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, primijeniti 10 mg deksametazona^{**} intravenski svakih 6 sati ako bolesnik već ne prima druge kortikosteroide. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu 	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti deksametazon^{**} u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu
	<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se ICANS ne povuče Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade. Pratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze talkvetamaba. Uputiti bolesnike da tijekom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove 	

*Liječenje se određuje na temelju najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku. ‡Na temelju ASTCT kriterija za ocjenu stupnja težine ICANS-a.²

¶Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa, treba ocijeniti: orijentiranost (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); imenovanje predmeta (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje uputa (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (bolesnik može napisati standardnu rečenicu = 1 bod) i pozornost (bolesnik može brojiti unatrag od 100 po 10 brojeva = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova. §Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku. **Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta. ASTCT, Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju; CRS, sindrom otpuštanja citokina; ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava; ICE, encefalopatija povezana s efektorskim stanicama imunskog sustava.

1. TALVEY®, Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–6

Stupanj ICANS-a**‡	Istodoban CRS	Bez istodobnog CRS-a
<p>3. stupanj ICE[¶] indeks 0 - 2 (ako ICE indeks iznosi 0, ali bolesnik se može probuditi [npr. budnost uz globalnu afaziju] i podvrgnuti ocjeni) ili smanjena razina svijesti:[§] bolesnik se budi samo na taktilni podražaj ili napadaji,[§] uključujući:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bilo kakav klinički napadaj (žarišni ili generalizirani) koji se brzo povlači ili • nekonvulzivne napadaje na EEG-u koji se povlače uz intervenciju <p>ili povišen intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem na snimkama živčanog sustava[§]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Dodatku I • Primijeniti deksametazon** u intravenskoj dozi od 10 mg zajedno s prvom dozom tocilizumaba, a zatim svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti primjenu nesedacijskih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade <p><u>Prvi nastup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odogoditi primjenu talkvetamaba dok se ICANS ne povuče • Pratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze talkvetamaba. Uputiti bolesnike da tijekom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove <p><u>Rekurentan događaj:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trajno obustaviti liječenje talkvetamabom 	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti deksametazon** u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu

*Liječenje se određuje na temelju najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku. ‡Na temelju ASTCT kriterija za ocjenu stupnja težine ICANS-a.2
¶Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa, treba ocijeniti: orijentiranost (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); imenovanje predmeta (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje uputa (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (bolesnik može napisati standardnu rečenicu = 1 bod) i pozornost (bolesnik može brojiti unatrag od 100 po 10 brojeva = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova. §Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku. **Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta. ASTCT, Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju; CRS, sindrom otpuštanja citokina; EEG, elektroencefalogram; ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava; ICE, encefalopatija povezana s efektorskim stanicama imunskog sustava.

1. TALVEY®, Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.

2. Lee DW, et al. BiolBloodMarrowTransplant2019;25:625–638.

Stupanj ICANS-a*‡	Istodoban CRS	Bez istodobnog CRS-a
<p>4. stupanj</p> <p>ICE[¶] indeks 0 (bolesnik se ne može probuditi ni podvrgnuti ocjeni ICE indeksa)</p> <p>ili smanjena razina svijesti,[§] koja uključuje jedno od sljedećih stanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> bolesnik se ne budi ili se budi samo na grube ili opetovane taktilne podražaje ili stupor ili koma ili napadaji,[§] uključujući: dugotrajan, po život opasan napadaj (> 5 minuta) ili opetovane kliničke napadaje ili električna izbijanja između kojih nema povrata u početno stanje ili motorički nalazi:[§] duboka žarišna motorička slabost, kao što su hemipareza ili parapareza <p>ili povišen intrakranijalni tlak/edem mozga,[§] uz znakove/simptome kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> difuzni edem mozga na snimkama živčanog sustava ili položaj decerebracije ili dekortikacije ili pareza šestog moždanog živca ili edem papile ili Cushingova trijada 	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti tocilizumab u skladu s uputama za liječenje CRS-a navedenima u Dodatku I Primijeniti deksametazon** u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu Druga je mogućnost razmotriti primjenu metilprednizolona u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan uz prvu dozu tocilizumaba, a zatim nastaviti liječenje metilprednizolonom u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan još 2 ili više dana <hr/> <ul style="list-style-type: none"> Trajno obustaviti liječenje talkvetamabom Razmotriti primjenu neselektivnih antiepileptika (npr. levetiracetama) za profilaksu napadaja. Po potrebi razmotriti savjetovanje s neurologom i drugim specijalistima radi daljnje obrade. U slučaju povišenog intrakranijalnog tlaka/edema mozga liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove 	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti deksametazon** u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 sati. Nastaviti liječenje deksametazonom dok se nuspojava ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njegovu primjenu Druga je mogućnost razmotriti primjenu metilprednizolona u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan tijekom 3 dana; ako nastupi poboljšanje, liječiti kako je gore opisano

*Liječenje se određuje na temelju najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku. ‡Na temelju ASTCT kriterija za ocjenu stupnja težine ICANS-a-2
[¶]Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa, treba ocijeniti: orijentiranost (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); imenovanje predmeta (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje uputa (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (bolesnik može napisati standardnu rečenicu = 1 bod) i pozornost (bolesnik može brojiti unatrag od 100 po 10 brojeva = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti ocjeni ICE indeksa (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova. [§]Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku. **Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta. ASTCT, Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju; CRS, sindrom otpuštanja citokina; EEG, elektroencefalogram; ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava; ICE, encefalopatija povezana s efektorskim stanicama imunskog sustava.

1. TALVEY®. Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.
2. Lee DW, et al. BiolBloodMarrowTransplant2019;25:625–638.

Liječenje neurološke toksičnosti, izuzevši ICANS

Tablica 4. Preporuke za liječenje neurološke toksičnosti, izuzevši ICANS

Težina*	Mjere				
1. stupanj	<ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se simptomi neurološke toksičnosti ne povuku ili stabiliziraju[‡]				
2. stupanj	<ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do 1. ili nižeg stupnja[‡]Primijeniti potpornu terapiju				
3. stupanj	<table><thead><tr><th><u>Prvi nastup:</u></th><th><u>Rekurentan događaj:</u></th></tr></thead><tbody><tr><td><ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do 1. ili nižeg stupnja[‡]Primijeniti potpornu terapiju</td><td><ul style="list-style-type: none">Trajno obustaviti liječenje talkvetamabomPrimijeniti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje</td></tr></tbody></table>	<u>Prvi nastup:</u>	<u>Rekurentan događaj:</u>	<ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do 1. ili nižeg stupnja[‡]Primijeniti potpornu terapiju	<ul style="list-style-type: none">Trajno obustaviti liječenje talkvetamabomPrimijeniti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje
<u>Prvi nastup:</u>	<u>Rekurentan događaj:</u>				
<ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do 1. ili nižeg stupnja[‡]Primijeniti potpornu terapiju	<ul style="list-style-type: none">Trajno obustaviti liječenje talkvetamabomPrimijeniti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje				
4. stupanj	<ul style="list-style-type: none">Trajno obustaviti liječenje talkvetamabomPrimijeniti potpornu terapiju koja može uključivati intenzivno liječenje				

*Na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).

[‡]Za preporuke za ponovno uvođenje talkvetamaba nakon odgode doze pogledajte pripadajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

ICANS, sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava.

TALVEY®, Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025

Praćenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS



Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma neurološke toksičnosti, koju treba odmah liječiti



Bolesnicima treba reći da potraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, bolesnike treba **odmah ocijeniti** i pružiti im potporno liječenje, ovisno o težini događaja
- Bolesnike koji su doživjeli ICANS 2. ili višeg stupnja treba uputiti da ostanu u **blizini zdravstvene ustanove** i nadzirati ih zbog moguće pojave znakova i simptoma tijekom 48 sati nakon primjene sljedeće doze talkvetamaba
- Zbog mogućeg razvoja ICANS-a bolesnicima treba reći da **ne upravljaju vozilima ni strojevima** tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze i još 48 sati po njegovu završetku, kao i u slučaju nove pojave bilo kojih neuroloških simptoma, sve dok se oni ne povuku

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem.
Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija.
Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

- Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka
- Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u **Dodatku II**
- Kako bi se poboljšala sljedivost talkvetamaba, pri prijavljivanju nuspojava potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka
- Pri prijavljivanju sumnji na nuspojave nastojte navesti što više informacija, uključujući podatke o povijesti bolesti, istodobno primijenjenim lijekovima, nastupu događaja i datumu primjene lijeka

Pojmovnik

ASTCT	Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju
CRS	sindrom otpuštanja citokina
EEG	elektroencefalogram
ICANS	sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava
ICE	encefalopatija povezana s efektorskim stanicama imunskog sustava
SŽS	središnji živčani sustav

Dodatak I:

Liječenje CRS-a

Tablica 5. Preporuke za liječenje CRS-a¹

Stupanj CRS-a*	Mjere povezane s talkvetamabom	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroidi [¶]
1. stupanj Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [§]	<ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se CRS ne povučePrimijeniti premedikaciju prije sljedeće doze talkvetamaba	<ul style="list-style-type: none">Može se razmotriti	<ul style="list-style-type: none">Nije primjenjivo
2. stupanj Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [§] i jedno od sljedećih stanja: <ul style="list-style-type: none">hipotenzija koja odgovara na tekućine i ne zahtijeva primjenu vazopresora ilipotreba za primjenom kisika putem niskoprotodne nosne kanile** ili sustava za isporuku kisika ispred bolesnikova lica	<ul style="list-style-type: none">Odgoditi primjenu talkvetamaba dok se CRS ne povučePrimijeniti premedikaciju prije sljedeće doze talkvetamabaPratiti bolesnika tijekom 48 sati nakon sljedeće doze talkvetamaba. Uputiti bolesnike da tijekom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove	<ul style="list-style-type: none">Primijeniti tocilizumab[¶] u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg)Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisikaPrimjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze	<ul style="list-style-type: none">Ako unutar 24 sata od uvođenja tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon u intravenskoj dozi od 10 mg svakih 6 satiNastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njihovu primjenu tijekom 3 dana

*Na temelju ASTCT kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a.2 ‡Za pojedini vidjeti informacije o lijeku za tocilizumab. ¶CRS koji ne odgovara na liječenje treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine zdravstvene ustanove. §Pripisano CRS-u. Vrućica ne mora uvijek biti prisutna istodobno s hipotenzijom ili hipoksijom jer može biti prikrivena intervencijama poput terapije antipireticima ili anticitokinima (npr. tocilizumabom ili kortikosteroidima). **Niskoprotodna nosna kanila ima protok ≤ 6 l/min, a visokoprotodna nosna kanila protok > 6 l/min.

ASTCT, Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju; CRS, sindrom otpuštanja citokina.

1. TALVEY®, Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.

2. Lee DW, et al. BiolBloodMarrowTransplant2019;25:625–638

Tablica 5. Preporuke za liječenje CRS-a (nastavak)¹

Stupanj CRS-a*	Mjere povezane s talkvetamabom	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroidi [¶]
<p>3. stupanj</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$[§] i jedno od sljedećih stanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora, uz vazopresin ili bez njega, ili potreba za primjenom kisika putem visokoprotodne nosne kanile**, maske za lice, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske 	<p>Trajanje <48 sati:</p> <ul style="list-style-type: none"> U skladu s preporukama za 2. stupanj <p>Rekurentan događaj ili trajanje ≥ 48 sati:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trajno obustaviti liječenje talkvetamabom 	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti tocilizumab u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg) Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze 	<ul style="list-style-type: none"> Ako nema poboljšanja, primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1 mg/kg dvaput na dan ili deksametazon (npr. 10 mg intravenski svakih 6 sati) Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno prekidati njihovu primjenu tijekom 3 dana
<p>4. stupanj</p> <p>Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$[§] i jedno od sljedećih stanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzevši vazopresin) ili potreba za primjenom kisika putem uređaja za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacijska potpora s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [CPAP], ventilacijska potpora s dvofaznim pozitivnim tlakom u dišnim putovima [BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija) 	<ul style="list-style-type: none"> Trajno obustaviti liječenje talkvetamabom 	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti tocilizumab u intravenskoj dozi od 8 mg/kg tijekom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg) Po potrebi ponoviti primjenu tocilizumaba svakih 8 sati ako bolesnik ne odgovara na intravenske tekućine ili pojačano nadomještanje kisika Primjenu ograničiti na maksimalno 3 doze u razdoblju od 24 sata; ukupno najviše 4 doze 	<ul style="list-style-type: none"> Liječiti kako je gore opisano ili primijeniti metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan tijekom 3 dana prema odluci liječnika Ako nema poboljšanja ili ako se bolesnikovo stanje pogorša, razmotriti primjenu nekih drugih imunosupresiva[¶]

*Na temelju ASTCT kriterija za određivanje stupnja težine CRS-a.2 ‡Za pojedini vidjeti informacije o lijeku za tocilizumab. ¶CRS koji ne odgovara na liječenje treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine zdravstvene ustanove. §Pripisano CRS-u. Vrućica ne mora uvijek biti prisutna istodobno s hipotenzijom ili hipoksijom jer može biti prikrivena intervencijama poput terapije antipireticima ili anticitokinima (npr. tocilizumabom ili kortikosteroidima). **Niskoprotodna nosna kanila ima protok ≤ 6 l/min, a visokoprotodna nosna kanila protok > 6 l/min. ASTCT, Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju; CRS, sindrom otpuštanja citokina.

1. TALVEY®, Sažetak opisa svojstava lijeka za EU, 2025.

2. Lee DW, et al. BiolBloodMarrowTransplant2019;25:625–638

Dodatak II:

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Johnson & Johnson

Johnson & Johnson S.E d.o.o
Oreškovićeve 6h, 10010 Zagreb, Hrvatska

EM-202006