

Talkvetamab▼: Vodič za zdravstvene radnike o prepoznavanju, zbrinjavanju i praćenju neurološke toksičnosti

Talkvetamab
TALVEY▼

▼Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lijek. Forma za prijavu je dostupna na www.cinmed.me

Sadržaj

Ciljevi edukativnog materijala	1
Prepoznavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	2
Rizik od neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	3
Zbrinjavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	5
Zbrinjavanje neurološke toksičnosti, izuzimajući ICANS	9
Praćenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS	10
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije	11
Rječnik	12
Prilog I:	13
Zbrinjavanje CRS	13
Prilog II:	15
Način prijavljivanja neželjenih reakcija	15

Ciljevi edukativnog materijala



Ovaj edukativni materijal namijenjen je svim zdravstvenim radnicima od kojih se očekuje da propisuju ili primjenjuju talkvetamab

Ključni ciljevi

- Da se olakša prepoznavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Da se osigura svijest o riziku od nastanka neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, i obezbijede preporuke za smanjenje rizika*
- Da se olakša liječenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Da se olakša praćenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS
- Da se osigura odgovarajuće i prikladno prijavljivanje neželjenih reakcija

*Uključujući informacije o uočenoj učestalosti, ozbiljnosti i vremenu do njihovog razvoja kod pacijenata koji su liječeni talkvetamabom.

Prepoznavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- Klinički **znaci i simptomi ICANS-a** mogu da uključe, ali se ne ograničavaju na sljedeće:

Konfuznost

Somnolencija

Smanjen stepen svijesti

Letargija

Dezorijentisanost

Bradifrenija

- ICANS može da se javi istovremeno sa CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili čak u odsustvu CRS-a

Rizik od neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

Prijavljeni ishodi u studiji MonumenTAL-1

Ozbiljne ili po život opasne neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, javljale su se poslije primjene lijeka talkvetamab

- U studiji MonumenTAL-1 (N=339), događaji neurološke toksičnosti zabilježeni su kod **29% pacijenata** koji su primali talkvetamab
 - Najčešće prijavljena neurološka toksičnost bila je **glavobolja** (9%)
 - Podaci o ICANS -u prikupljani su samo u drugoj fazi studije MonumenTAL-1; od 265 pacijenata koji su učestvovali u drugoj fazi, **ICANS je zabilježen kod 9,8%** (n=26) pacijenata
- Ne postoje podaci o primjeni talkvetamaba kod **pacijenata sa zahvaćenošću centralnog nervnog sistema (CNS)** mijelomom ili drugim klinički značajnim patologijama CNS-a*
- **Tabela 1 i Tabela 2** navode **ključne prijavljene ishode** neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, kao i ICANS u studiji MonumenTAL-1

Tabela 1. Prijavljena neurološka toksičnost, uključujući ICANS, u studiji MonumenTAL-1 (N=339)

	MonumenTAL-1 (N=339)
Incidenca događaja neurološke toksičnosti, %	
Gradus 1	17
Gradus 2	11
Gradus 3	2.3
Gradus 4	0.3

*Pacijenti sa zahvaćenošću CNS-a mijelomom ili drugim klinički značajnim patologijama CNS-a nijesu bili podobni za učešće u studiji MonumenTAL-1 zbog potencijalnog rizika od ICANS.

† TALVEY Sažetak karakteristika lijeka

Tabela 2. Prijavljeni slučajevi ICANS-a u drugoj fazi studije MonumenTAL-1 (n=265)

Druga faza, MonumenTAL-1 (n=265)	
Incidenca ICANS-a	
Svi gradusi, %	9.8
Gradus 3/4, %	2.3
Više od jednog događaja, %	3
Istovremeno sa CRS*, %	68
Smrtni ishod, n	1
Najčešće kliničke manifestacije ICANS-a, %	
Konfuznost	3.8
Dezorijentisanost	1.9
Somnolencija	1.9
Smanjen stepen svijesti	1.9
Medijana vremena do pojave ICANS-a, sati	28
ICANS događaji u 48 sati od posljednje doze, %	68
ICANS događaji po isteku 48 sati od posljednje doze, %	32
Medijana trajanja ICANS-a, sati	9

Većina pacijenata doživjela je ICANS tokom faze postepenog povećanja doze nakon što su primili dozu od 0,01 mg/kg, 0,06 mg/kg ili inicijalnu terapijsku dozu od 0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg (po 3% od svih)

*Tokom CRS-a ili unutar 7 dana pošto se povukao.
1. TALVEY Sažetak karakteristika lijeka

Zbrinjavanje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- Na prvi znak neurološke toksičnosti, uključujući ICANS, preporučuje se **neurološka procjena** i treba isključiti druge uzroke neuroloških simptoma
- Kada se radi o ICANS-u i drugoj neurološkoj toksičnosti, talkvetamab treba **privremeno ili trajno obustaviti**, zavisno od težine i treba postupati po preporukama za zbrinjavanje ICANS navedenim u **Tabeli 3** i **Tabeli 4**
- Potrebno je obezbijediti **intenzivnu njegu i suportivnu terapiju** za tešku ili životno ugrožavajuću neurološku toksičnost, uključujući ICANS

Potrebno je da lijek talkvetamab primjenjuju zdravstveni radnici uz adekvatno osposobljeno medicinsko osoblje i odgovarajuću medicinsku opremu za zbrinjavanje teških reakcija, uključujući sindrom oslobađanja citokina (CRS) i neurološku toksičnost, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (ICANS)

Tabela 3. Preporuke za liječenje ICANS¹

ICANS Gradus ^{*,‡}	Istovremeni CRS	Bez istovremenog CRS
Gradus 1 ICE [¶] skor 7–9 Ili smanjen stepen svijesti: [§] pacijent se spontano budi	- Liječenje CRS kako je navedeno u Prilogu I - Pratiti neurološke simptome, i razmotriti konsultovanje neurologa i njegovu procjenu, prema odluci ljekara	Pratiti neurološke simptome i razmotriti konsultovanje neurologa i njegovu procjenu, prema odluci ljekara
	- Obustaviti talkvetamab dok se ICANS ne povuče - Razmotriti primjenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada	
Gradus 2 ICE [¶] skor 3–6 Ili smanjen stepen svijesti: [§] pacijent se budi na poziv	- Primijeniti tocilizumab kako je navedeno u Prilogu I za liječenje CRS - Ako nema poboljšanja nakon uvođenja tocilizumaba, primijeniti deksametazon^{**} u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati, ako pacijent već ne uzima druge kortikosteroide. Nastaviti sa primjenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu	Primijeniti deksametazon^{**} u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastaviti sa primjenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu
	- Obustaviti talkvetamab dok se ICANS ne povuče - Razmotriti primjenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi, razmotriti konsultovanje neurologa i drugih specijalista za dodatnu procjenu. - Pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon primjene naredne doze talkvetamaba. Uputiti pacijente da tokom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.	

^{**}Liječenje se određuje na osnovu najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku. [†]ICANS gradiranje prema kriterijumima ASTCT 20192 [¶]Ako pacijent može da se probudi i podvrgne procjeni encefalopatije povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (engl. ICE), treba procijeniti: Orijentaciju (orijentisanost prema godini, mjesecu, gradu, bolnici= 4 boda); imenovanje (imenovanje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, dugme = 3 boda); Izvršavanje komandi (npr., "pokažite mi 2 prsta" ili "zatvorite oči i isplazite jezik" = 1 bod); Pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod); i pažnju (brojanje unazad po 10 od broja 100 = 1 bod). Ako pacijent ne može da se probudi i podvrgne ICE procjeni (ICANS gradus 4) = 0 bodova. [§]Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku. ^{**}Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta.

[†] TALVEY Sažetak karakteristika lijeka

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

Gradus 3

ICE[¶] skor 0–2

(ako ICE skor iznosi 0, ali pacijent može da se probudi [npr., budnost uz globalnu afaziju] i može da se podvrgne procjeni)

ili mu je smanjen stepen svijesti:[§] budi se samo na taktilni nadražaj

ili epileptički napadi,[§] što uključuje:

- bilo koji klinički epileptički napad, fokalni ili generalizovani koji se brzo povlači, ili

- nekonvulzivne epileptične napade na elektroencefalogramu (EEG) koji se povlače uz intervenciju

ili povišen intrakranijalni pritisak: fokalni/lokalni edem na snimcima nervnog sistema[§]

- Primijeniti tocilizumab u skladu sa **Prilogom I** za liječenje CRS
- Primijeniti deksametazon^{**} u dozi od 10 mg intravenski sa prvom dozom tocilizumaba i ponavljati ovu dozu na svakih 6 sati. Nastaviti sa primjenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu

- Primijeniti deksametazon^{**} u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastaviti sa primjenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu

- Razmotriti primjenu nesedativnih antiepileptika (npr., levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi razmotriti konsultovanje neurologa i drugih specijalista za dodatnu procjenu

Prva pojava:

- Obustaviti primjenu talkvetamaba dok se ICANS ne povuče
- Pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon primjene naredne doze talkvetamaba. Uputiti pacijente da tokom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove.

Ponovna pojava:

- Trajno prekinuti primjenu talkvetamaba

^{*}Liječenje se određuje na osnovu najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku. [‡]ICANS gradiranje prema kriterijumima ASTCT 20192 [¶]Ako pacijent može da se probudi i podvrgne procjeni encefalopatije povezane sa imunskim efektorskim ćelijama (engl. ICE), treba procijeniti: Orijentaciju (orijentisanost prema godini, mjesecu, gradu, bolnici= 4 boda); imenovanje (imenovanje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, dugme = 3 boda); Izvršavanje komandi (npr., “pokažite mi 2 prsta” ili “zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); Pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod); i pažnju (brojanje unazad po 10 od broja 100 = 1 bod). Ako pacijent ne može da se probudi i podvrgne ICE procjeni (ICANS gradus 4) = 0 bodova. [§]Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku. ^{**}Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta.

[†] TALVEY Sažetak karakteristika lijeka

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

ICANS Gradus*.*	Istovremeni CRS	Bez istovremenog CRS
Gradus 4 ICE[†] skor 0 (pacijent se ne može probuditi i ne može da se podvrgne procjeni ICE skora) Ili mu je smanjen stepen svijesti,[§] što uključuje : - da se pacijent ne može probuditi ili se budi samo na grube ili ponavljane taktilne nadražaje, - stupor ili koma, ili epileptički napad,[§] što uključuje: - životno ugrožavajuće produžene epileptične napade (>5 minuta), ili - repetitivne kliničke epileptične napade ili električna pražnjenja, između kojih nema vraćanja na početno stanje, ili motorni nalazi:[§] - duboka fokalna motorna slabost kao što je hemipareza ili parapareza, ili povišeni intrakranijalni pritisak/ cerebralni edem,[§] sa znacima/simptomima kao što su: - difuzni cerebralni edem na snimcima nervnog sistema, ili - decerebracioni ili dekortikacioni položaj, ili - pareza 6. kranijalnog nerva, ili - edem papile, ili - Kušingova trijada	- Primijeniti tocilizumab u skladu sa Prilogom I za liječenje CRS - Primijeniti deksametazon** u dozi od 10 mg intravenski i ponavljati dozu na svakih 6 sati. Nastaviti sa primjenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu - Kao drugu mogućnost razmotriti: sa prvom dozom tocilizumaba primijeniti metilprednizolon u dozi od 1000 mg na dan intravenski, zatim nastaviti sa primjenom metilprednizolona u dozi od 1000 mg na dan intravenski još 2 ili više dana - Trajno prekinuti primjenu talkvetamaba - Razmotriti primjenu nesedativnih antiepileptika (npr., levetiracetam) za profilaksu epileptičnih napada. Po potrebi, razmotriti konsultovanje neurologa i drugih specijalista za dodatnu procjenu. - U slučaju povišenog intrakranijalnog pritiska/ cerebralnog edema, postupiti u skladu sa lokalnim smjernicama zdravstvene ustanove	- Primijeniti deksametazon** u dozi od 10 mg intravenski na svakih 6 sati. Nastaviti sa primjenom deksametazona do ublažavanja stanja do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu - Kao druga mogućnost razmotriti: primijeniti metilprednizolon u dozi od 1.000 mg na dan intravenski, tokom 3 dana; ako dođe do poboljšanja, postupati kako je prethodno navedeno

*Liječenje se određuje na osnovu najtežeg događaja koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku. †ICANS gradiranje prema kriterijumima ASTCT 20192 ¶Ako pacijent može da se probudi i podvrgne procjeni encefalopatije povezane sa imunskim efektorским ćelijama (engl. ICE), treba procijeniti: Orijentaciju (orijentisanost prema godini, mjesecu, gradu, bolnici= 4 boda); imenovanje (imenovanje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, dugme = 3 boda); Izvršavanje komandi (npr., "pokažite mi 2 prsta" ili "zatvorite oči i isplazite jezik" = 1 bod); Pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod); i pažnju (brojanje unazad po 10 od broja 100 = 1 bod). Ako pacijent ne može da se probudi i podvrgne ICE procjeni (ICANS gradus 4) = 0 bodova. §Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku. **Svi navodi za deksametazon odnose se na primjenu deksametazona ili ekvivalenta.

†.TALVEY Sažetak karakteristika lijeka

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

Zbrinjavanje neurološke toksičnosti, izuzimajući ICANS

Tabela 4. Preporuke za zbrinjavanje neurološke toksičnosti, izuzimajući ICANS

Težina*	Postupanje
Gradus 1	• Obustaviti talkvetamab dok se simptomi neurološke toksičnosti ne povuku ili ne stabilizuju^{††}
Gradus 2	• Obustaviti talkvetamab dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do gradusa 1 ili niže[‡] • Obezbijediti suportivnu terapiju
Gradus 3	<u>Prva pojava:</u> • Obustaviti talkvetamab dok se simptomi neurološke toksičnosti ne ublaže do gradusa 1 ili niže[‡] • Obezbijediti suportivnu terapiju <u>Ponovna pojava:</u> • Trajno obustaviti talkvetamab • Obezbijediti suportivnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu njegu
Gradus 4	• Trajno obustaviti talkvetamab • Obezbijediti suportivnu terapiju, koja može uključivati intenzivnu njegu

*Na osnovu Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), verzija 4.03. ‡Molimo da pročitate Sažetak karakteristika lijeka za talkvetamab u kome se nalaze preporuke za ponovno započinjanje primjene talkvetamaba nakon odlaganja primjene doze lijeka.

1.TALVEY Sažetak karakteristika lijeka

Praćenje neurološke toksičnosti, uključujući ICANS



Pacijente treba pratiti da bi se uočili znaci i simptomi neuroloških toksičnosti i da bi se brzo uvela terapija



Treba uputiti pacijente da potraže ljekarski savjet u slučaju da se pojave znaci ili simptomi neurološke toksičnosti, uključujući ICANS

- Na prvi znak neuroloških toksičnosti, uključujući ICANS, pacijenta treba **odmah procijeniti i obezbijediti potpurnu terapiju** zavisno od težine događaja
- Pacijente kod kojih se razvije ICANS drugog ili većeg gradusa treba uputiti da ostanu **u blizini zdravstvene ustanove** i nadzirati ih zbog moguće pojave znakova i simptoma tokom 48 sati poslije primjene naredne doze talkvetamaba
- Zbog mogućeg razvoja ICANS pacijente treba uputiti da **izbjegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama** tokom perioda postepenog povećanja doze i još 48 sati po završetku ovog perioda, kao i u slučaju pojave bilo kakvih neuroloških simptoma, sve dok se simptomi ne povuku

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lijek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija vidjeti odjeljak na kraju ovog vodiča (strana 15)

- Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije nakon registracije lijeka i izdavanja dozvole za stavljanje u promet je važno jer omogućava trajno praćenje odnosa koristi i rizika za taj lijek
- Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lijek, a način prijavljivanja neželjenih reakcija opisan je na kraju ovog vodiča (**strana 15**)
- U cilju poboljšanja sledljivosti lijeka talkvetamab, prilikom prijave neželjene reakcije neophodno je jasno navesti zaštićeno ime lijeka i broj primijenjene serije
- Kada prijavljujete sumnju na neželjenu reakciju, molimo da date što više informacija, uključujući informacije o anamnezi, svim lijekovima koji su primijenjeni istovremeno, datumu početka i kraja primjene ove terapije

Rječnik

ASTCT	Američko društvo za transplantaciju i ćelijsku terapiju
CNS	Centralni nervni sistem
CRS	Sindrom oslobađanja citokina
EEG	Elektroencefalogram
ICANS	Sindrom neurotoksičnosti povezane sa imunskim efektorskim ćelijama
ICE	Encefalopatija povezana sa imunskim efektorskim ćelijama

Prilog I:

Zbrinjavanje CRS

Tabela 5. Preporuke za liječenje CRS¹

CRS Gradus*	Mjere povezane sa talkvetamabom	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroidi [¶]
Gradus 1 Tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\S}$	• Obustaviti primjenu talkvetamaba dok se CRS ne povuče • Dati odgovarajuću premedikaciju prije naredne doze talkvetamaba	• Može se razmotriti	• Nije primjenljivo
Gradus 2 Tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\S}$ uz jedno od sljedećih stanja: • Hipotenzija koja odgovara na davanje tečnosti i ne zahtijeva primjenu vazopresora, ili • Potreba za primjenom kiseonika putem nazalne kanile sa niskim protokom** ili sistema koji kiseonik isporučuje ispred lica pacijenta (engl. blow-by)	• Obustaviti primjenu talkvetamaba dok se CRS ne povuče • Primijeniti lijekove za premedikaciju prije naredne doze talkvetamaba • Pratiti pacijenta tokom 48 sati nakon primjene naredne doze talkvetamaba. Uputiti pacijente da tokom praćenja ostanu u blizini zdravstvene ustanove	• Primijeniti tocilizumab[¶] u dozi od 8 mg/kg intravenski tokom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg) • Po potrebi, ponoviti primjenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovora na intravenske tečnosti ili na pojačano dodavanje kiseonika • Ograničiti na najviše 3 doze tokom perioda od 24 sata; ukupno najviše 4 doze	• Ako nema poboljšanja 24 sata nakon primjene tocilizumaba, primijeniti metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg intravenski dva puta na dan ili deksametazon 10 mg intravenski na svakih 6 sati • Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu tokom 3 dana

*Na osnovu kriterijuma Američkog društva za transplantaciju i ćelijsku terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) za gradiranje CRS.2 ‡Za detalje vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za tocilizumab. ¶CRS koji ne odgovara na terapiju liječiti u skladu sa smjernicama zdravstvene ustanove. §Pripisano CRS-u. Povišena tjelesna temperatura ne mora uvijek da bude prisutna uz hipotenziju ili hipoksiju, jer je mogu maskirati intervencije kao što su terapija antipireticima ili anticitokinima (npr., tocilizumab ili kortikosteroidi). **Nazalna kanila sa niskim protokom ima protok ≤ 6 L/min, a nazalna kanila sa visokim protokom ima protok >6 L/min.
¹ TALVEY Sažetak karakteristika lijeka
² Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625–638.

Tabela 5. Preporuke za liječenje CRS¹

CRS Gradus*	Mjere povezane sa talkvetamabom	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroidi [¶]
Gradus 3 Tjelesna temperatura ≥38°C [§] uz jedno od sljedećih stanja: - Hipotenzija koja zahtijeva primjenu jednog vazopresora, uz vazopresin ili bez njega, ili - Potreba za primjenom kiseonika putem nazalne kanile sa visokim protokom**, maske za lice, maske sa nepovratnim ventilom ili Venturi maskom	<u>Trajanje <48 sati:</u> - Kao za Gradus 2 CRS-a <u>Ponavljani događaji ili trajanje ≥48 sati:</u> - Trajno prekinuti primjenu talkvetamaba	- Primijeniti tocilizumab[¶] u dozi od 8 mg/kg intravenski tokom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg) - Po potrebi, ponoviti primjenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovora na intravenske tečnosti ili na pojačano dodavanje kiseonika - Ograničiti na najviše 3 doze tokom perioda od 24 sata; ukupno najviše 4 doze	- Ako nema poboljšanja, primijeniti metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg intravenski dva puta na dan ili deksametazon (npr. 10 mg intravenski na svakih 6 sati) - Nastaviti primjenu kortikosteroida dok se događaj ne ublaži do gradusa 1 ili niže, a zatim postepeno smanjivati dozu tokom 3 dana
Gradus 4 Tjelesna temperatura ≥38°C [§] uz jedno od sljedećih stanja: - Hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (isključujući vazopresin), ili - Potreba za primjenom kiseonika putem ventilacije sa pozitivnim pritiskom (npr. kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], bifazični pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. <i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija, i mehanička ventilacija)	Trajno prekinuti primjenu talkvetaaba	- Primijeniti tocilizumab[¶] u dozi od 8 mg/kg intravenski tokom 1 sata (doza ne smije premašiti 800 mg) - Po potrebi, ponoviti primjenu tocilizumaba na svakih 8 sati, ako nema odgovora na intravenske tečnosti ili na pojačano dodavanje kiseonika - Ograničiti na najviše 3 doze tokom perioda od 24 sata; ukupno najviše 4 doze	- Postupiti kao što je prethodno navedeno ili primijenite metilprednizolon u dozi od 1000 mg na dan intravenski tokom 3 dana, prema odluci ljekara - Ako nema poboljšanja ili ako se stanje pogorša, razmotriti primjenu drugih imunosupresiva[¶]

*Na osnovu kriterijuma Američkog društva za transplantaciju i ćelijsku terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) za gradiranje CRS.2 ‡Za detalje vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za tocilizumab. ¶CRS koji ne odgovara na terapiju liječiti u skladu sa smjernicama zdravstvene ustanove. §Pripisano CRS-u. Povišena tjelesna temperatura ne mora uvijek da¹³ bude prisutna uz hipotenziju ili hipoksiju, jer je mogu maskirati intervencije kao što su terapija antipireticima ili anticikotkinima (npr., tocilizumab ili kortikosteroidi). **Nazalna kanila sa niskim protokom ima protok ≤6 L/min, a nazalna kanila sa visokim protokom ima protok >6 L/min.

¹ TALVEY Sažetak karakteristika lijeka
⁴ Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Prilog II:

Način prijavljivanja neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lijek potrebno je prijaviti Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) na jedan od sljedećih načina:

- popunjavanjem ONLINE prijave kojoj možete pristupiti na www.cinmed.me ili skeniranjem QR koda ispod:



- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.cinmed.me i slanjem:
 - poštom na adresu Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Odjeljenje za farmakovigilancu, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
 - telefaksom na +382 (20) 310 581 ili
 - elektronskom poštom na nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjene reakcije na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Talvey®:

Glosarij d.o.o.

Vojislavljevića 76, Podgorica

e-mail: PV@glosarij.me

Broj telefona: +382 20 642 496

Lijek talkvetamab spada u grupu bioloških lijekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime lijeka (Talvey®) i broj primijenjene serije.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

