

Dermatolog dla Hematologa

„Jak leczyć zmiany dermatologiczne podczas stosowania talkwetamabu”



Dr n. med. Monika Słowińska

Klinika Dermatologii Warszawski Instytut Medyczny w Warszawie

Szanowni Państwo,

Przekazuję Państwu materiał dotyczący leczenia dermatologicznych zmian pojawiających się w czasie terapii talkwetamabem.

To pigułka wiedzy porządkująca decyzje kliniczne: kiedy wystarczy obserwacja, kiedy warto intensyfikować pielęgnację, a kiedy należy włączyć leczenie lub zmodyfikować dotychczasowy schemat postępowania. To wspólny język, który łączy perspektywę pacjenta i specjalistów.

Państwa wczesna reakcja zazwyczaj oznacza dla chorego mniej stresu i szybszą ulgę.

Zachęcam do lektury.

Dr n. med. Monika Słowińska

Johnson&Johnson
Innovative Medicine

Schemat postępowania podczas leczenia talkwetamabem

1

Przed iniekcją leku

- Oceń pacjenta pod kątem objawów infekcji lub objawów CRS/ICANS
- Zastosuj premedykację na 1-3 godziny przed dawką talkwetamabu
- Upewnij się, że przygotowano lek w odpowiedniej dawce

2

Po iniekcji leku

- Monitoruj parametry życiowe co 4 godziny zgodnie z wytycznymi ośrodka
- Obserwuj uważnie pacjenta pod kątem objawów CRS
- Monitoruj oznaki neurotoksyczności i rozważ ocenę neurologiczną pacjenta przy pierwszych objawach splątania lub dezorientacji
- Poinformuj pacjenta, żeby zgłaszał zmiany odczuwania smaku lub zmiany skórne i zmiany na paznokciach

3

Kolejne wizyty

- Monitoruj utratę wagi pacjenta, rozważ konsultację z dietetykiem
- W przypadku znaczącej utraty masy ciała oceń dawki leków stosowanych w przeliczeniu na kg masy ciała
- Oceń zmiany dermatologiczne oraz działania niepożądane w jamie ustnej
- Omów z pacjentem postępowanie wspomagające w przypadku wystąpienia działań niepożądanych na skórze lub w jamie ustnej
- Kontroluj pacjenta pod kątem wtórnych zakażeń skóry

Toksyczność skórna



Na podstawie dostępnych publikacji podsumowujących bezpieczeństwo talkwetamabu w badaniu MonumenTAL-1 u pacjentów leczonych schematami dawkowania 0,4 mg/kg/tydz. lub 0,8 mg/kg/2 tyg, wysypka wystąpiła odpowiednio u 39,9% i 29,7% pacjentów. Natomiast toksyczność skórna z wyłączeniem wysypki zgłoszono odpowiednio u 55,9% i 73,1% pacjentów. Większość skórnych działań niepożądanych miała stopień ≤ 2 , stąd jedynie 3 (1,5%) pacjentów przerwało stosowanie talkwetamabu z powodu toksyczności skórnej innej niż wysypka, a wśród pacjentów z wysypką nie odnotowano takiego zdarzenia.

W badaniu MonumenTAL-1 zalecano stosowanie **miejscowo kortykosteroidów** w przypadku wysypek występujących podczas pierwszego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka postępu wysypki zalecano rozważenie wczesnego zastosowania **krótkiego cyklu doustnych kortykosteroidów**. Na podstawie doświadczenia klinicznego z badania MonumenTAL-1 zalecano aby zapobieganie i leczenie toksyczności skórnej rozpocząć na początku leczenia od liberalnego stosowania **środków zmiękczających i metod nawilżania skóry**, w tym kremu z mleczanem amonu, silnych środków nawilżających i **doustnego nawadniania**.

W przypadku toksyczności skórnej stosowano miejscowe sterydy o różnej mocy w zależności od miejsca i ciężkości zdarzenia. W przypadku uogólnionych wysypek niekontrolowanych miejscowymi sterydami lub obejmujących dużą powierzchnię ciała zalecano rozważenie krótkich pulsów doustnych sterydów.

W przypadku zmian skórnych niepoddających się leczeniu lub nasilonej toksyczności skórnej zalecano konsultację dermatologiczną.

Proponowany schemat postępowania w przypadku wysypki

1. Przez cały czas trwania leczenia należy stosować postępowanie profilaktyczne
2. W przypadku wystąpienia objawów wysypki każdorazowo zbadać całą powierzchnię ciała, włącznie z błonami śluzowymi jamy ustnej i narządów płciowych
3. Kontrolować stan skóry co **1-3 dni**, zależnie od stopnia nasilenia toksyczności, tj.
 - stopień 3/4 – codziennie
 - stopień 2 – co 2 dni
 - stopień 1 – co 3 dni
4. W przypadku objawów nasilonego złuszczenia skóry – unikać emolientów zawierających mocznik i mleczan amonu

Wysypka plamista lub plamisto-grudkowa

Wysypka w stopniu I

tj. <10% powierzchni ciała:

- a) stosować miejscowo glikokortykosteroidy o średniej sile działania, np. **mometazon**, **alklometazon** – 2x dziennie dla zmian o niewielkim nasileniu i rozległości (do 5% powierzchni) do czasu ustąpienia objawów skórnych, ale nie dłużej niż 3 tygodnie.
- b) stosować miejscowo glikokortykosteroidy o wysokiej sile działania - np. **betametazon**, **klobetazol** – 2x dziennie dla zmian o średnim/dużym nasileniu i rozległości do czasu ustąpienia objawów skórnych, ale nie dłużej niż 3 tygodnie.
- c) w przypadku świądu skóry – leki przeciwhistaminowe 1 generacji doustnie np. **hydroksyzyna**, **klemastyna** (uwaga na pacjentów z wydłużonym odstępem QTc)
- d) leczenie talkwetamabem może być kontynuowane

Wysypka w stopniu II

tj. 10-30% powierzchni ciała,
przy braku odpowiedzi na 2-tygodniowe leczenie
wysypki w stopniu I:

- a) konsultacja dermatologiczna w trybie pilnym przy objawach rozległego rumienia z nasilonym złuszczeniem lub sączeniem oraz zmian skórnych przypominających tzw. objaw tarczy strzelniczej
- b) podanie dożylnie **deksametazonu** w dawce 12 mg/dobę do czasu ustąpienia objawów skórnych, następnie redukcja dawki o 4 mg/dobę co 2 dni.

Jeśli wysypka wystąpiła po pierwszym podaniu talkwetamabu, po zastosowaniu glikokortykosteroidów systemowo i ustąpieniu objawów skórnych, można rozważyć kontynuację glikokortykosteroidów doustnych np. **prednizonu** w dawce 0,3-0,5 mg/kg mc/dobę lub jego ekwiwalentu. Jeśli zmiany skórne nie nawrócą w ciągu kolejnych 2 podań talkwetamabu, stopniowo redukować dawki doustne w ciągu 4 tyg.

- c) w przypadku dużego świądu skóry dodatkowo podać leki przeciwhistaminowe 1 generacji (uwaga na pacjentów z wydłużonym odstępem QTc) np. **klemastyna** lub **hydroksyzyna** 2x dziennie 1 ampułka dożylnie
- d) leczenie talkwetamabem może być kontynuowane

Wysypka plamista lub plamisto-grudkowa cd.

Wysypka w stopniu III

tj. > 30% powierzchni ciała,
przy braku odpowiedzi na 2-tygodniowe leczenie
wysypki w stopniu II:

- a) konsultacja dermatologiczna w trybie pilnym w celu oceny wskazań do hospitalizacji lub diagnostyki (biopsja skóry)
- b) podanie dożylnie **deksametazonu** w dawce 12-16 mg/dobę do czasu ustąpienia objawów skórnych, następnie redukcja dawki o 4 mg/dobę co 2 dni.

Alternatywnie można zastosować **metryloprednizolon** i.v. w dawce 0,5-1 mg/kg mc/d, należy wziąć pod uwagę, że jego efekt terapeutyczny może być opóźniony o 2-3 dni.

- c) przerwać leczenie talkwetamabem do czasu ustąpienia objawów lub ich redukcji do stopnia I.
- d) jeśli wysypka wystąpiła po pierwszym podaniu talkwetamabu, po zastosowaniu glikokortykosteroidów systemowo i ustąpieniu objawów skórnych, wznowić leczenie talkwetamabem kontynuując glikokortykosteroidy doustne np. prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc/dobę lub jego ekwiwalent.

Jeśli zmiany skórne nie nawrócą w ciągu 2 tygodni, powrócić do leczenia talkwetamabem i jeśli zmiany skórne nie nawrócą w ciągu kolejnych 2 podań talkwetamabu, stopniowo redukować glikokortykosteroidy doustne (w ciągu 4 tygodni).

e) codzienna kontrola stanu skóry.

Odpowiedź na leczenie, definiowana jako stabilizacja lub redukcja zmian, powinna wystąpić w ciągu maksymalnie 3 dni.

Brak odpowiedzi na leczenie i/lub wystąpienie objawów klinicznych (gorączka, spęłzanie naskórka, zmiany pęcherzowe, nasilone śączenie, objawy nadkażenia zmian skórnych) i/lub podmiotowych (bolesność skóry) – jest **bezwzględny** wskazaniem do hospitalizacji, konsultacji specjalistycznych i ewentualnej modyfikacji leczenia.

Stopnie natężenia wysypki plamistej lub plamisto-grudkowej podano na podstawie CTCAE wersja 5.0 (Ref. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) z uwagi na fakt, iż do dn. 30.06.2025 nie znaleziono w bazie PubMed doniesień nt. wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących skóry (SCARs) tj.: toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa – Johnsona, rumień wielopostaciowy, DRESS (reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi), DIHS (zespół nadwrażliwości indukowany lekami), czy AGEp (ostra uogólniona osutka krostkowa) wyindukowanych talkwetamabem.

Toksyczność związana z paznokciami



Na podstawie dostępnych publikacji podsumowujących bezpieczeństwo talkwetamabu w badaniu MonumentAL-1 wystąpienie toksyczności w obrębie aparatu paznokciowego stwierdzono u 54,5% i 53,8% pacjentów leczonych odpowiednio schematami dawkowania 0,4 mg/kg/tydz. lub 0,8 mg/kg/2 tyg.

Toksyczność związana z paznokciami, manifestowała się przez:

- przebarwienia paznokci
- zaburzenia wzrostu paznokci - dystrofię paznokci (zaburzenie grubości oraz struktury płytki) i bruzdowanie paznokci
- onycholizę – brzeżne/dystalne odklejenie się płytki paznokciowej od łożyska
- onychomadezę – całkowite spelzanie płytek paznokciowych.

Do onychomadezy dochodzi w wyniku nagłego, ale przejściowego zatrzymania wzrostu komórek macierzy paznokcia. W efekcie ciągłość płytki paznokciowej zostaje przerwana i proksymalnie powstaje ubytek płytki. Dotychczasowa płytka paznokciowa stopniowo przesuwana się po łożysku paznokcia, tracąc kontakt z bocznymi wałami paznokciowymi i oddzielając się od podłoża (onycholiza 4. stopnia). Taki paznokieć może łatwo ulec złamaniu lub oderwaniu pod wpływem niewielkiego urazu mechanicznego.

Wszystkie zdarzenia toksyczności związane z paznokciami były stopnia ≤ 2 i nie były powodem przerwania leczenia talkwetamabem.

Należy podkreślić, że zaburzenia związane z aparatem paznokciowym, wynikające z naturalnej ekspresji GPRC5D na komórkach macierzy oraz fizjologii wzrostu paznokci, ujawniały się średnio powyżej 2-go miesiąca leczenia, trwały średnio 2-4 miesiące i najrzadziej ulegały remisji (u 29,5% pacjentów), stąd tak istotny jest nadzór nad tym działaniem niepożądanym, który może niekorzystnie wpływać na jakość życia pacjentów.

Proponowany schemat postępowania w przypadku toksyczności związanych z paznokciami

1. Podczas leczenia należy stosować **postępowanie profilaktyczne**:
 - unikanie gorących kąpeli
 - natłuszczanie skóry emolientami
 - dbanie o odpowiednie nawodnienie organizmu
2. Kontrola stanu paznokci co 3-4 dni lub co 2 tygodnie, zależnie od stopnia nasilenia toksyczności (tj. co 3-4 dni – stopień 2, co 2 tygodnie – stopień 1).
3. Szczególnym nadzorem należy objąć pacjentów z grupy ryzyka (cukrzyca, niewydolność krążenia żylnego/tętniczego, przewlekłe obrzęki, leukopenia, zaburzenia krzepliwości).
4. W przypadku wystąpienia objawów **infekcji** (obrzęku i bolesności wątku paznokciowego, ropnej wydzieliny):
 - pilna konsultacja dermatologiczna
 - wymaz na badanie bakteriologiczne.
 - miejscowo odkażające przymoczki np. z octenidyny lub microdacyny, miejscowo na wątek paznokciowy np. betametazon z gentamycyną 2 razy dziennie
 - po otrzymaniu antybiogramu wdrożenie celowanej ogólnej antybiotykoterapii przez 2-3 tygodnie
 - w przypadku dużego stanu zapalnego wdrożenie empiryczne antybiotykoterapii
5. W przypadku wystąpienia **ziarniny, sączenia/krwawienia** w obrębie wątku paznokciowego:
 - konsultacja dermatologiczna w ciągu maksymalnie 2 dni
 - przy braku p/wskazań internistycznych i kardiologicznych – miejscowo na ziarninę / miejsce sączące – 1 kropla 0,5% tymololu* 2 razy dziennie następnie maść silikonowa na rany lub krem barierowy i 4-warstwowa gaza – do ustąpienia objawów
 - na zajęty wątek paznokciowy np. betametazon z gentamycyną 2 razy dziennie, lub mieszanina mupirocyny z GKS (np. betametazon, mometazon lub alklometazon)
6. W przypadku wystąpienia **onycholizy**:
 - codzienna dezynfekcja łożyska pod płytką paznokciową np. z octenidyną lub microdacynem; czynność należy powtarzać każdorazowo po wykonywaniu pracy zwiększającej ryzyko zakażenia np. zmywanie naczyń, sprząatanie, które to czynności należy wykonywać w rękawiczkach nitrylowych
 - delikatne skrócenie płytki by uniknąć jej przypadkowego nadrywania
 - płytkę można przytwierdzać do opuszki palca np. steri-stripami/omnistripami lub plastrem z opatrunkiem, każdorazowo lekko dociskając płytkę do łożyska
 - przy onycholizie zajmującej >1/4 długości płytki należy stale nosić rękawiczki bawełniane i unikać wykonywania pracy manualnej zwiększającej ryzyko uszkodzenia mechanicznego lub wtórnej infekcji

- w przypadku współwystępującego **przebarwienia** płytki na kolor zielony, żółtopomarańczowy, brunatny lub czarny – konieczne jest wykluczenie wtórnej infekcji bakteryjnej lub grzybiczej (pobranie wymazu i/lub zeszkrobin) oraz konsultacja dermatologiczna
- w przypadku **dużego uszkodzenia** płytki – jej złamania/naderwania – pilnie skontaktować się z dermatologiem lub chirurgiem w celu usunięcia płytki w znieczuleniu miejscowym
- zaleca się unikanie preparatów światłoutwardzalnych, akrylowych i żelowych do paznokci, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko nasilania onycholizy oraz infekcji paznokci

6. W przypadku wystąpienia **dystrofii** płytki paznokciowej:

- postępowanie profilaktyczne
 - stosowanie kremów ochronnych i natłuszczających do rąk
 - uważne i delikatne wykonywanie zabiegów pielęgnacyjnych paznokci
 - noszenie ochronnych skarpet
 - ograniczenie do niezbędnego minimum wykonywania czynności/prac manualnych oraz unikanie rozmaczania skóry palców rąk (np. podczas mycia, sprzątania, gotowania); w przypadku dłuższego wykonywania prac stosowanie rękawiczek bawełnianych lub nitrylowych bez talku
- w przypadku objawów **szorstkości** paznokci, ich **pobruzdowania** częste stosowanie emolientów do rąk i paznokci/kremów ochronnych/barierowych/tłustych maść; przy nasilonych zaburzeniach można rozważyć miejscowe kortykosteroidy aplikowane na proksymalny wał paznokciowy 2 razy dziennie

- w przypadku **dużej kruchości** paznokci, przy braku poprawy po ich natłuszczeniu, można zastosować odżywki utwardzające.

7. Decyzja o modyfikacji dawkowania talkwetamabu lub jej czasowego przerwania, może zostać podjęta w indywidualnych przypadkach przez lekarza prowadzącego, gdyż klasyfikacja CTCAE wersja 5.0 nie przewiduje 3-go stopnia nasilenia dla toksyczności w zakresie aparatu paznokciowego.

8. W przypadku powstawania szczelinowych **pęknięć na opuszkach palców/piętach/rękach:**

- miejscowo – preparaty srebra w kremie dedykowane gojeniu ran, żele hydrokoloidowe przyspieszające gojenie ran, żel z octenidyną,
- w razie braku poprawy 1 kropla 0,5% tymololu* 2 razy dziennie następnie maść silikonowa na rany lub krem barierowy i 4-warstwowa gaza - do ustąpienia objawów

*Uwaga nie można przekroczyć dawki 3 kropli na dobę lub 1 kropli na 2 cm² 0,5% tymololu. Przeciwwskazaniem/czynnikiem ryzyka do zastosowania tymololu jest np. ciężka astma, POChP, bradykardia zatokowa, blok AV II/III st., niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca lub niedrożność żył.

Toksyczność związana z jamą ustną



Dysfagia

Na podstawie dostępnych publikacji podsumowujących bezpieczeństwo talkwetamabu w badaniu MonumenTAL-1, wystąpienie dysfagii odnotowano u 23,8% i 24,8% pacjentów leczonych odpowiednio dawką 0,4 mg/kg/tydz. lub 0,8 mg/kg/2 tyg. **Zdarzenie to miało łagodny przebieg i żaden pacjent nie przerwał z jego powodu leczenia talwetamabem.**

W badaniu MonumenTAL-1 najczęstszymi interwencjami zastosowanymi w leczeniu dysfagii były wodorowęglan sodu, omeprazol, flukonazol i wsparcie żywieniowe. Ponadto tramadol i oksykodon były stosowane w celu leczenia bólu związanego z odynofagią. Do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej stosowano miejscowo kortykosteroidy oraz płyn do płukania jamy ustnej złożony z co najmniej trzech substancji: lek przeciwhistaminowy, środek znieczulający, lek zobojętniający kwas żołądkowy, lek przeciwgrzybiczy, kortykosteroid i/lub antybiotyk.

Zmniejszenie dawki, opóźnienie lub pominięcie było skuteczną strategią leczenia dysfagii w zaawansowanych przypadkach.

W ramach strategii zapobiegawczych lub leczenia zdarzeń niepożądanych w jamie ustnej, zaleca się na początku terapii talkwetamabem konsultację dietetyczną, aby zapewnić pacjentom wskazówki dotyczące utrzymania zbilansowanej diety i masy ciała.

Ze względu na zwiększone ryzyko chorób zębów i przyzębia związanych z suchością jamy ustnej, zaleca się rutynową ocenę stomatologiczną oraz regularne usuwanie kamienia nazębnego/płytki bakteryjnej.

U pacjentów z ciężką lub pogarszającą się dysfagią, zaleca się konsultację gastroenterologiczną, w celu decyzji o dołączeniu leków prokinetycznych czy wykluczenia innych nieprawidłowości układu oddechowo-pokarmowego (tj. zakażenie CMV, inne przyczyny zapalenia przełyku).

Kserostomia

W badaniu MonumenTAL-1 schematy dawkowania talkwetamabu 0,4 mg/kg/tydz. lub 0,8 mg/kg/2 tyg. były związane z kserostomią (wszystkie stopnie ≤ 2) odpowiednio u 26,6% i 40% pacjentów. Kserostomia występowała ze zmniejszonym apetytem (u odpowiednio 7,9% i 12,1%), dysfagią (u 5,3% i 9,0%) i utratą masy ciała $\geq 10\%$ od wartości początkowej (u 13,2% i 6,9%). **Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu kserostomii.**

Do powszechnych leków/sposobów zarządzania stosowanych w kserostomii należały **ksylitol** i **sorbitol** w celu wsparcia zdrowia zębów, **glicerol** i **sztuczna ślina** w celu nawilżenia błony śluzowej, oraz **oksydaza glukozy**, **lizozym**, **laktoferyna** i **laktoperoksydaza** jako środki przeciwbakteryjne. Pacjentom zalecono zwiększenie nawodnienia jamy ustnej, stosowanie **sztucznej śliny** w sprayu oraz bezcukrowych **gum do żucia** w celu stymulacji wydzielania śliny. Zalecano stosowanie past do zębów bez laurylosiarczanu sodu jako lepiej tolerowanych.

Autorzy podkreślili, że podobnie jak w przypadku dysgeuzji, **modyfikacje dawkowania** mogą być potencjalnie skuteczną strategią leczenia ciężkiej kserostomii.

Dysgeuzja

Na podstawie dostępnych publikacji podsumowujących bezpieczeństwo talkwetamabu w badaniu MonumenTAL-1 dysgeuzję zgłoszono odpowiednio u 72,0% i 71,4% pacjentów leczonych odpowiednio dawką 0,4 mg/kg/tydz. lub 0,8 mg/kg/2 tyg. Większość zdarzeń miała stopień 1 (odpowiednio 59,2% i 58,3%).

U 10,7% i 11,7% pacjentów z dysgeuzją leczonych odpowiednio dawkami 0,4 mg/kg/tydz. lub 0,8 mg/kg/2 tyg, wystąpiła jednocześnie kserostomia (odpowiednio u 19,4% i 16,5%) oraz utrata masy ciała $\geq 10\%$ od wartości początkowej (u 20,4% i 15,5%). Odpowiednio 7,0% i 3,9% pacjentów z powodu dysgeuzji wymagało modyfikacji dawkowania talkwetamabu, a 3 pacjentów (1,9%) w kohorcie 0,8 mg/kg/2 tyg. przerwało leczenie.

Pacjentom w badaniu MonumenTAL-1 zalecano stosowanie płukanek do ust (woda z solą), płynne kortykosteroidy, leki przeciwbólowe i krótkie cykle doustnych kortykosteroidów. Do najczęściej stosowanych leków w leczeniu dysgeuzji należały **deksametazon**, **triamcynolon** i **nystatyna** (bardzo gorzka w smaku). Stosowano również inne strategie, takie jak **suplementacja minerałów**, **witamin**, **cynku** i **biotyny**, **środki pobudzające wydzielanie śliny** i **nawadnianie doustne**, aby poprawić wrażenia smakowe.

Modyfikacje dawek, w tym redukcje, opóźnienia lub pominięcia, były pomocnymi strategiami leczenia dysgeuzji.

Ponieważ utrata wagi jest istotnym problemem u pacjentów leczonych talkwetabem, Catamero i wsp. wskazują, by w razie potrzeby rozważyć doustne leki pobudzające apetyt (np. **mirtazapina** lub **dronabinol**), oraz by pielęgniarki onkologiczne/dietetycy zachęcali pacjentów do dodawania do ich posiłków wysokokalorycznych i bogatych w składniki odżywcze produktów.

Podsumowanie działań niepożądanych w zakresie skóry, paznokci i jamy ustnej

Działanie niepożądane	Częstość występowania (%)	Stopień 3-4 (%)	Czas do wystąpienia (dni)	Czas do ustąpienia (dni)	Odsetek remisji (%)
Wysypka (plamista, plamisto-grudkowa, rumień)	38,4	3,5	20-27	15-28	78,9
Toksyczność skórna inna niż wysypka (suchość, złuszczenie, świąd, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)	65,2	0,3	26-30	32-39	59,4
Zaburzenia aparatu paznokciowego (onycholiza, onychomadeza, dystrofia, zmiana zabarwienia)	55,5	0	64-69	74-122	29,5
Zaburzenia smaku (dysgezja, agezja)	72,3	0	13-20	95-130	38,3
Zaburzenia połykania (dysfagia)	24,2	0,9	21-29	73-174	65,9
Suchość jamy ustnej (kserostomia)	36,0	0	19-26	57-89	39,0
Utrata masy ciała (>10% wartości wyjściowej)	39,5	3,2	87-91	50-403	38,7

*Dane liczbowe w poradniku zostały opracowane przez autorkę na podstawie Catamero i wsp.
oraz Miller i wsp. i w oparciu o wyniki badania MonumentAL-11-4*

Piśmiennictwo:

1. Chari, Ajai et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumentAL-1): a multicentre, open-label, phase 1–2 study 2025; The Lancet Haematology, Volume 12, Issue 4, e269 - e281.
2. Rasche L, Schinke C, Touzeau C, et al. MM-492 long-term efficacy and safety results from the phase 1/2 monumentAL-1 study of talquetamab, a GPRC5D×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24: S561–S562. doi:10.1016/S2152-2650(24)01689-635
3. Catamero D, Ray C, Purcell K, Leahey S, Esler E, Rogers S, Hefner K, O'Rourke L, Gray K, Tolbert J, Renaud T, Patel S, Hannemann L, Shenoy S. Nursing Considerations for the Clinical Management of Adverse Events Associated with Talquetamab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Semin Oncol Nurs. 2024 Oct;40(5):151712. doi: 10.1016/j.soncn.2024.151712.
4. Miller KC, Hamadeh I, Tan CR. Perspectives on Talquetamab and its Utility in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy. Cancer Manag Res. 2025 Apr 3;17:743-756. doi: 10.2147/CMAR.S441550.
5. Barbosa BEDC, Schmitt JV, Miot HA. Effect of oral minoxidil 1 mg and 2.5 mg on the growth speed of hair and nails. Eur J Dermatol. 2024 Dec 1;34(6):604-608. doi: 10.1684/ejd.2024.4791. PMID: 39912465.
6. Cubiró X, Planas-Ciudad S, García-Muret MP, Puig L. Topical Timolol for Paronychia and Pseudopyogenic Granuloma in Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Capecitabine. JAMA Dermatol. 2018 Jan 1;154(1):99-100. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4120.
7. Liu HL, Chuang CH, Chen CL, Wei PJ, Yang CJ. Combination of available topical beta-blockers and antibiotic ointment for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-induced paronychia and pseudopyogenic granulomas in Taiwan. J Oncol Pharm Pract. 2023 Sep;29(6):1374-1380. doi: 10.1177/10781552221122051.
8. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. Am J Clin Dermatol. 2018 Nov;19(Suppl 1):31-39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3.
9. Olamiju B, Bhullar S, Coleman EL, Leventhal JS. Management of paronychia with pseudopyogenic granulomas secondary to epidermal growth factor receptor inhibitors: An assessment of topical timolol and the need for multiple medical and procedural therapies. J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):806-808. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.010.
10. Maleszka R, Adamski Z. Leczenie rozległej grzybiczy dermatofitowej paznokci u pacjentów w starszym wieku [The treatment of extensive onychomycosis in aged patients]. Wiad Parazytol. 2001;47(4):817-22. Polish. PMID: 16886433.
11. Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Das Reynolds-Syndrom--seltene Kombination zweier Autoimmunerkrankungen [Reynolds syndrome--a rare combination of 2 autoimmune diseases]. Med Klin (Munich). 2002 Jan 15;97(1):40-3. German. doi: 10.1007/s00063-002-1123-2.
12. Seo T, Shiya C, Kosumi H, Muramatsu K, Ujiie H. A Case of Distal Nail Embedding Successfully Treated With a Slit-Tape Strap Taping Method. Cureus. 2025 Feb 14;17(2):e79018. doi: 10.7759/cureus.79018.

Słownik skrótów

CRS – Cytokine Release Syndrome – zespół uwalniania cytokin. **ICANS** – Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome – zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. **CTCAE** – Common Terminology Criteria for Adverse Events – skala oceny toksyczności działań niepożądanych (stopnie 1–4). **SCARs** – Severe Cutaneous Adverse Reactions – ciężkie reakcje skórne (np. TEN, SJS, DRESS, DIHS, AGEp). **DRESS** – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi. **DIHS** – Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome – zespół nadwrażliwości indukowany lekami. **AGEp** – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – ostra uogólniona osutka krostkowa. **GKS** – Glikokortykosteroidy – grupa leków steroidowych stosowanych w leczeniu stanów zapalnych i reakcji immunologicznych. **POCHP** – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc – przewlekła choroba układu oddechowego. **GPRC5D** – receptor sprzężony z białkiem G, klasa C, grupa 5, członek D – cel molekularny talkwetamabu. **CD3** – receptor na limfocytach T, drugi cel działania talkwetamabu. **IgG4-PAA** – typ przeciwciała (Immunoglobulin G4 – Proline, Alanine, Alanine), z którego zbudowany jest talkwetamab. **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego. **RRMM** – Relapsed/Refractory Multiple Myeloma – nawrotowy/oporny na leczenie szpiczak mnogi.

Skrócona Informacja o Leku TALVEY®

tekst zgodny z ChPL z dnia 16.10.2025.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. **SKŁAD JAKOŚCIOWY IŁOŚCIOWY** TALVEY 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jedna fiołka o pojemności 1,5 ml zawiera 3 mg talkwetamabu (2 mg/ml). TALVEY 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jedna fiołka o pojemności 1 ml zawiera 40 mg talkwetamabu (40 mg/ml). Talkwetamab jest humanizowaną immunoglobuliną g4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PA), przeciwciałem bispieczynym, skierowanym przeciwko receptorowi sprzężonemu z białkiem G z rodziny C, grupa 5, członok D (GPCRSD) i receptorom różnicowania klastra 3 (CD3), wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. **Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** Każda dawka zawiera 0,4 mg/ml polisorbatu 20. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolalności 287-290 mOsm/kg. **WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE.** TALVEY jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. **DAWKOWANIE I SPOŚÓB PODANIA:** Leczenie produktem leczniczym TALVEY powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt TALVEY powinien być podawany przez wielokanalikowaną pracownią ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponujący odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym oprowadzenie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) i toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). **Sposób dawkowania.** Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej). TALVEY należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z tabelą 1 ChPL. U pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg masy ciała raz na tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie. **Schemat stopniowego zwiększania dawki:** Każda dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie. Schemat dawkowania co tydzień: Dzień 1: Podanie dawki startowej 1 w ilości 0,01 mg/kg podskórnie (sc.) jako dawka jednorazowa. Dzień 3: Podanie dawki startowej 2 w ilości 0,06 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Dzień 5: Podanie pierwszej dawki w ilości 0,4 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Następnie raz w tygodniu należy kontynuować podawanie kolejnych dawek podtrzymujących w ilości 0,4 mg/kg sc. co tydzień. Należy zachować co najmniej 6-dniową przerwę między dawkami podawanymi co tydzień. Schemat dawkowania co dwa tygodnie: Dzień 1: Podanie dawki startowej 1 w ilości 0,01 mg/kg podskórnie (sc.) jako dawka jednorazowa. Dzień 3: Podanie dawki startowej 2 w ilości 0,06 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Dzień 5: Podanie pierwszej dawki w ilości 0,4 mg/kg sc. jako dawka jednorazowa. Ta dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych. Następnie co 2 tygodnie należy kontynuować podawanie kolejnych dawek podtrzymujących w ilości 0,8 mg/kg sc. Należy zachować co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami podawanymi co 2 tygodnie. **Premedykacja** W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4 ChPL), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY we wstępnej fazie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji: • Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg lub odpowiednik) • Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik) • Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik) Produkty lecznicze w premedykacji powinny być podane przed kolejnymi dawkami produktu leczniczego TALVEY u pacjentów, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2 ChPL), u pacjentów, u których wystąpił CRS (tabela 3 ChPL). **Zapobieganie zakażeniu** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy rozważyć zastosowanie profilaktyki w celu zapobiegania zakażeniom, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. **Opóźnienia podania dawki** W przypadku opóźnienia podania dawki produktu leczniczego TALVEY, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami: W przypadku opóźnienia dawki startowej 1 o więcej niż 7 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. Opóźnienie podania dawki startowej 2 od 8 dni do 28 dni, należy powtórzyć dawkę startową 2 (0,6 mg/kg) i kontynuować schemat stopniowego zwiększania dawki*. W przypadku opóźnienia dawki startowej 2 o więcej niż 28 dni, należy, ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. **Niezależnie od schematu co tydzień czy co 2 tygodnie:** w przypadku opóźnienia podania dawki 0,4 mg/kg od 8 dni do 35 dni, należy powtórzyć dawkę 0,4 mg/kg, a w schemacie dawkowania co tydzień kontynuować podawanie produktu TALVEY zgodnie z tą dawką podtrzymującą i schematem dawkowania. Opóźnienie podania dawki 0,4 mg/kg od 36 dni do 56 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. Opóźnienie podania dawki 0,8 mg/kg od 14 dni do 35 dni, należy powtórzyć dawkę 0,8 mg/kg, a w schemacie dawkowania co 2 tygodnie kontynuować podawanie produktu TALVEY zgodnie z tą dawką podtrzymującą i schematem dawkowania. Opóźnienie podania dawki 0,8 mg/kg od 36 dni do 56 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki 0,4 mg/kg*. Opóźnienie podania dawki 0,8 mg/kg więcej niż 56 dni, należy ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TALVEY od dawki startowej 1 (0,01 mg/kg)*. *Przed podaniem dawki produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji. Po ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego TALVEY należy odpowiednio wznowić dawkowanie co tydzień lub co dwa tygodnie. **Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych** Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu oprowadzenia toksyczności związanej z produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.4 ChPL). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego TALVEY po opóźnieniu podania dawki przedstawiono powyżej i w tabeli 2 ChPL. Zalecane działania dotyczące postępowania w przypadku CRS i ICANS przedstawiono w tabelach 3 i 4 ChPL. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych - patrz tabela 6 ChPL. **Szczególne grupy pacjentów** **Dzieci i młodzież** Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego. **Osoby w podeszłym wieku** Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 ChPL). **Zaburzenia czynności nerek** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne są ograniczone dane lub brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Sposób podawania** Produkt TALVEY jest przeznaczony do podawania podskórnego. Wymaganą objętość produktu leczniczego TALVEY należy wstrzyknąć w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TALVEY można wstrzyknąć w tkankę podskórną w innych miejscach (np. udo). Jeśli wymagane są wielokrotne podania, miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm. Produktu leczniczego TALVEY nie wolno wstrzykiwać w tutaże, blizny lub obszary, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda lub uszkodzona. Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. **PRZECIWWSKAZANIA** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE UŻYTKOWANIA. Identyfikowalność** W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego. **Zespół uwalniania cytokin (CRS)** U pacjentów otrzymujących produkt TALVEY może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. (patrz punkt 4.8 ChPL). Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedociśnienie, deszczę, niedotlenienie, ból głowy, tachykardię i podwyższony aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) zaburzenia czynności wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC). Terapię produktem leczniczym TALVEY należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki TALVEY, a przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TALVEY podczas fazy stopniowego zwiększania dawki należy zastosować premedykację (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR)

lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY. Potencjalne korzyści z leczenia należy dokładnie rozważyć w stosunku do ryzyka zdarzeń neurologicznych, a podczas podawania produktu leczniczego TALVEY tym pacjentom należy zachować zwiększoną ostrożność. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości. Należy unikać podczas CRS stosowania szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS (patrz punkt 4.2 ChPL).

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS. Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały ciężkie lub zagrażające życiu toksyczne działania na układ nerwowy, w tym ICANS (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały przypadki ICANS, w tym reakcje zakończone zgonem. Wystąpienie ICANS może być równoznaczne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi stan splątania, obniżony poziom świadomości, dezorientację, senność, letarg i bradyfrenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od stopnia ciężkości. 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 następnym dawce produktu leczniczego TALVEY. W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TALVEY, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 4 ChP (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak danych dotyczących stosowania talketamabu u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub z innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN ze względu na wykluczenie tych pacjentów z badania z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia ICANS. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn podczas fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY i przez 48 godzin po zakończeniu fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7 ChPL).

Postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznych Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4 ChPL). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające. **Toksyczność w jamie ustnej** Działania toksyczne w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchota w jamie ustnej, dysfagia i zapalenie jamy ustnej występują bardzo często podczas terapii produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności w jamie ustnej. Pacjentom należy doradzić, aby zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności w obrębie jamy ustnej, a także należy zapewnić leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające może obejmować środki pobudzające wydzielanie śliny, płukanie jamy ustnej steroidami lub konsultację z dietetykiem. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL). Z czasem może wystąpić znaczna utrata masy ciała (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia należy regularnie kontrolować zmianę masy ciała. Klinicznie istotna utrata masy ciała powinna być poddana dalszej ocenie. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Ciężkie zakażenia U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym TALVEY i odpowiednio leżeni. Leki przeciwbólowe i przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Produkt leczniczy TALVEY nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym ciężkim zakażeniem. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY, jak wskazano (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, gdy wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą wskazywać na zakażenie. **Hipogammaglobulinemia** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia produktem leczniczym TALVEY należy monitorować stężenie immunoglobulin. U pacjentów z hipogammaglobulinemią stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami. **Cytopenie** U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY obserwowano neutropenię stopnia 3. lub 4., gorączkę neutropeniczną i małopłytkowość. Większość cytotopeni wystąpiła w ciągu pierwszych 8 do 10 tygodni. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2 ChPL).

Reakcje skórne Produkt leczniczy TALVEY może powodować reakcje skórne, w tym wysypkę, rumień, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszowej, a także zaburzenia paznokci (patrz punkt 4.8 ChPL). Reakcje skórne, w tym progresję wysypki, należy monitorować w celu wczesnej interwencji i leczenia kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3, lub wyższego lub nasilającej się wysypki stopnia 1. lub 2. należy również podać doustne steroidy. W przypadku innych niż wysypka reakcji skórnych można rozważyć modyfikację dawki (patrz tabela 6 ChPL). W przypadku reakcji skórnych i zaburzeń paznokci należy wstrzymać podawanie produktu TALVEY w zależności od stopnia nasilenia i postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2 ChPL). Szczepionki Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu leczniczego TALVEY. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TALVEY. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Nieoczekiwane narażenie podczas ciąży, patrz punkt 4.6 ChPL.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.6 ChPL).

Substancje pomocnicze Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy że produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Polisorbat 20:** Ten lek zawiera 0,4 mg/ml polisorbatu 20. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: CRS (77%), zaburzenia smaku (72%), hipogammaglobulinemia (67%), zaburzenia paznokci (56%), ból mięśniowo-szkieletowy (48%), niedokrwistość (47%), zmęczenie (43%), zmniejszenie masy ciała (40%), wysypka (39%), zaburzenia skóry (37%), suchota w jamie ustnej (36%), neutropenia (35%), gorączka (33%), kseroza (32%), małopłytkowość (30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (29%), limfopenia (27%), dysfagia (24%), biegunka (25%), świąd (23%), kaszel (23%), ból (22%), zmniejszenie apetytu (22%) i ból głowy (20%). Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów obejmowały CRS (13%), gorączkę (5%), ICANS (3,8%), posocznice (3,8%), COVID-19 (3,2%), zakażenie bakteryjne (2,4%), zapalenie płuc (2,4%), zakażenie wirusowe (2,4%), neutropenie (2,1%) i ból (2,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstąpienia leczenia były ICANS (1,1%) i zmniejszenie masy ciała (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniano u 339 dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u pacjentów leczonych produktem leczniczym TALVEY w zalecanym schemacie dawkowania z lub bez wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T w badaniu MonumentAL-1. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,4 (zakres: 0,0 do 32,9) miesięcy. Tabela 7 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TALVEY. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TALVEY oceniono również w populacji wszystkich leczonych (N=501), nie stwierdzając żadnych dodatkowych działań niepożądanych. **Opis wybranych działań niepożądanych Zespół uwalniający cytokin** W badaniu MonumentAL-1 (N=339) CRS wystąpił u 77% pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,5% pacjentów. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia CRS. Większość zdarzeń wystąpiła podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg (29%), dawki 0,06 mg/kg (44%), dawki 0,3 mg/kg (u pacjentów, którzy otrzymywali dawkę co dwa tygodnie [co 2 tygodnie]: 33% lub początkową dawkę leczenia (0,4 mg/kg [30%] lub 0,8 mg/kg [12%]). Mniej niż 4% zdarzeń CRS wystąpiło od 5. tygodnia; wszystkie zdarzenia były stopnia 1. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 27 godzin od ostatniej dawki, 91% zdarzeń wystąpiło w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 17 godzin. Tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio w 39%, 5% i 3,5% zdarzeń CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę (76%), niedociśnienie (15%), dreszcze (12%), niedotlenienie (7%), ból głowy (4,7%), tachykardię (5%) i podwyższoną aktywność aminotransferaz (aminotransferazy asparaginianowej [1,5%] i aminotransferazy alaninowej [0,9%]). **Toksyczność neurologiczna** W badaniu MonumentAL-1 (N=339) zdarzenia toksyczności neurologicznej zgłoszono u 29% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY. Zdarzenia toksyczności neurologicznej były stopnia 1. (17%), stopnia 2. (11%), stopnia 3. (2,3%), lub stopnia 4. (0,3%). Najczęściej zgłaszanym neurologicznym zdarzeniem toksycznym 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. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły u 2,3% pacjentów. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami klinicznymi ICANS były stan splątania (3,8%), dezorientacja (1,9%), senność (1,9%) i obniżony poziom świadomości (1,9%). Szesćdziesiąt osiem procent (68%) wystąpiło jednocześnie z CRS w trakcie lub w ciągu 7 dni od ustąpienia CRS. Trzy procent (3%) pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia ICANS. Ponadto w badaniu MonumentAL-1 zgłoszono jedno śmiertelne zdarzenie ICANS. Większość pacjentów doświadczyła ICANS podczas fazy zwiększania dawki po podaniu dawki 0,01 mg/kg, dawki 0,06 mg/kg lub początkową dawkę leczenia (0,4 mg/kg i 0,8 mg/kg) (po 3%). Mediana czasu do wystąpienia ICANS wynosiła 28 godzin od ostatniej dawki, 68% zdarzeń rozpoczęło się w ciągu 48 godzin od ostatniej dawki, 32% zdarzeń wystąpiło po 48 godzinach, a mediana czasu trwania ICANS wynosiła 9 godzin. **Toksyczność w jamie ustnej** W badaniu MonumentAL-1 (N=339) u 78% pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 2% pacjentów. Zgłaszano przypadki toksyczności w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchota w jamie ustnej, zaburzenia

pożykania i zapalenie jamy ustnej. **Ciężkie zakażenia** W badaniu MonumentAL-1 (N=339) zakażenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 19% pacjentów; zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 1,5% pacjentów - zapalenie płuc związane z COVID-19, posocznica grzybicza, zakażenie i wstrząs septyczny. Najczęściej zgłaszanym (≥ 2%) zakażeniem stopnia 3. lub 4. było zapalenie płuc. Gorączka neutropeniczną zaobserwowano u 1% pacjentów, przy czym u 1,2% wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna. Wskazówki dotyczące monitorowania i postępowania znajdują się w punkcie 4.4. ChPL. **Hipogammaglobulinemia** U 64% pacjentów leczonych talkwetamabem w schemacie dawkowania co tydzień 0,4 mg/kg, u 66% pacjentów w schemacie dawkowania co dwa tygodnie 0,8 mg/kg oraz u 71% pacjentów z wcześniejszą ukierunkowaną terapią limfocytami T (patrz punkt 4.4) odnotowano wyjściowe wartości IgG poniżej 500 mg/dl odpowiadające hipogammaglobulinemii. **Reakcje skórne** W badaniu MonumentAL-1 (N=339) większość przypadków wysypki była stopnia 1. lub 2., a zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 3,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki od pierwszej dawki terapeutycznej wynosiła 22 dni. Większość toksyczności skórnych innych niż wysypka była stopnia 1. lub 2., ze świadem stopnia 3. występującym u 0,3% pacjentów. Zaburzenia paznokci wystąpiły u 56% pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Wskazówki dotyczące postępowania znajdują się w punkcie 4.4. ChPL. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-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 podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia. **NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EU/1/23/1748/001 (2 mg/ml) EU/1/23/1748/002 (40 mg/ml). **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU:** na podstawie ChPL TALVEY, z dn. 16.10.2025r. **INFORMACJE SZCZEGÓŁOWE:** dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Tabela 7. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym TALVEY® w badaniu MonumentAL-1 (N=339)

Działania niepożądane są kodowane przy użyciu MedDRA w wersji 24.0.

‡Zgodnie z CTCAE v4.03 maksymalny stopień toksyczności dla zaburzeń smaku wynosi 2, a maksymalny stopień toksyczności dla suchoty w jamie ustnej wynosi 3.

* Termin zgrupowany; #Zawiera wynik(i) zakończony(ych) zgonem

1 Krwotok obejmuje: krwotok spojówkowy, krwotok z nosa, krwinki, krwimocz, krwotok z dalszego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok okołoozodolowy, wybroczyny, krwotok z odbytu, krwinki podtwardówkowe i krwotok z pochwy.

2 Hipogammaglobulinemia obejmuje: hipogammaglobulinemii i (lub) pacjentów z laboratoryjnymi poziomami IgG poniżej 500 mg/dl po leczeniu talkwetamabem.

3 Encefalopatia obejmuje: pobudzenie, amnezję, afazję, bradyfrenię, stan splątania, majaczenie, dezorientację, encefalopatię, omamy, letarg, zaburzenia pamięci, niepokój, zaburzenia snu i senność.

4 Dysfunkcja ruchowa obejmuje: dysgrafię, dysfonie, zaburzenia chodu, skurcze mięśni, osłabienie mięśni i drżenie.

5 Neuropatia czuciowa obejmuje: dysestezie, hipostezie, hipostezie jamy ustnej, neuralgię, obwodową neuropatię czuciową, rękę kuliszową i zapalenie nerwu przedślonkowego.

6 Dusznosć obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, duszność, duszność wysiłkową, niewydolność oddechową i tachypnoe.

7 Zaburzenia smaku obejmują: ageuzję, dysgeuzję, hipogeuzję i zaburzenia smaku.

8 Zapalenie jamy ustnej obejmuje: zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynię, owrozdzenie jamy ustnej, dyskomfort w jamie ustnej, rumień błony śluzowej jamy ustnej, ból jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, dyskomfort języka, rumień języka, obrzęk języka i owrozdzenie języka.

9 Kseroza obejmuje: suchotę oczu i suchotę skóry.

10 Obrzęk obejmuje: zatrzymanie płynów, obrzęk łązek, hipowolemie, obrzęk stawów, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy i obrzęk okołoozodolowy.

11 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje: dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, zszuszczenie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia i reakcję w miejscu wstrzyknięcia.

12 Podwyższenie aktywności aminotransferaz obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdy stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
Zakażenia i zarażenia	Zakażenie bakteryjne*	Bardzo często	40 (12%)	11 (3,2%)
	Zakażenie grzybicze*	Bardzo często	39 (11%)	1 (0,3%)
	COVID-19**	Bardzo często	63 (19%)	10 (2,9%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	98 (29%)	7 (2,1%)
	Posocznica**	Często	15 (4,4%)	14 (4,1%)
	Zapalenie płuc*	Często	23 (7%)	11 (3,2%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Zakażenie wirusowe*	Często	23 (7%)	6 (1,8%)
	Neutropenia*	Bardzo często	119 (35%)	103 (30%)
	Niedokrwistość*	Bardzo często	158 (47%)	99 (29%)
	Małopłytkowość	Bardzo często	101 (30%)	71 (21%)
	Limfopenia	Bardzo często	91 (27%)	83 (25%)
	Leukopenia	Bardzo często	62 (18%)	38 (11%)
Zaburzenia układu odpornościowego	Krwotoki*	Często	27 (8%)	5 (1,5%)
	Gorączka neutropeniczna	Często	7 (2,1%)	7 (2,1%)
	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia [‡]	Bardzo często	260 (77%)	5 (1,5%)
		Bardzo często	227 (67%)	0
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	76 (22%)	4 (1,2%)
		Bardzo często	55 (16%)	12 (3,5%)
Zaburzenia układu nerwowego	Hipokalemia	Bardzo często	49 (14%)	21 (6%)
	Hipomagnezemia	Bardzo często	35 (11%)	0
	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego	Bardzo często	26 (9,8%)	6 (2,3%)
	Encefalopatia [‡]	Bardzo często	36 (11%)	0
	Ból głowy*	Bardzo często	69 (20%)	2 (0,6%)
	Dysfunkcja motoryczna [‡]	Bardzo często	38 (11%)	2 (0,6%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zawroty głowy*	Bardzo często	42 (12%)	8 (2,4%)
	Neuropatia czuciowa [‡]	Bardzo często	34 (10%)	0
	Ataksja	Niezbýt często	1 (0,3%)	0
	Kaszel*	Bardzo często	78 (23%)	0
	Duszność [‡]	Bardzo często	39 (12%)	5 (1,5%)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	245 (72%)	0
Zaburzenia układu oddechowego	Suchość w ustach [‡]	Bardzo często	122 (36%)	0
	Dysfagia	Bardzo często	82 (24%)	3 (0,9%)
	Biegunka	Bardzo często	84 (25%)	4 (1,2%)
	Zapalenie jamy ustnej [‡]	Bardzo często	67 (20%)	4 (1,2%)
	Nudności	Bardzo często	64 (19%)	0
	Zaparcia	Bardzo często	61 (18%)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ból w jamie ustnej*	Bardzo często	42 (12%)	0
	Ból brzucha*	Bardzo często	35 (10%)	1 (0,3%)
	Wymioty	Bardzo często	34 (10%)	2 (0,6%)
	Wysypka*	Bardzo często	132 (39%)	12 (3,5%)
	Zaburzenia skóry*	Bardzo często	124 (37%)	0
	Kseroza [‡]	Bardzo często	109 (32%)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Świąd	Bardzo często	79 (23%)	1 (0,3%)
	Zaburzenia paznokci*	Bardzo często	191 (56%)	0
	Zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszowej	Często	31 (9%)	0
	Łysienie	Często	30 (9%)	0
	Ból mięśniowo-szkieletowy*	Bardzo często	164 (48%)	12 (3,5%)
		Bardzo często	147 (43%)	12 (3,5%)
Badania diagnostyczne	Zmniejszona waga	Bardzo często	134 (40%)	11 (3,2%)
	Gorączka*	Bardzo często	113 (33%)	6 (1,8%)
	Ból*	Bardzo często	76 (22%)	7 (2,1%)
	Obrzęk ¹⁰	Bardzo często	59 (17%)	0
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ¹¹	Bardzo często	45 (13%)	0
	Dreszcze	Bardzo często	39 (12%)	1 (0,3%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmniejszenie stężenia fibrynogenu	Bardzo często	52 (15%)	12 (3,5%)
	Wydłużony czas PTT	Bardzo często	49 (15%)	0
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ¹²	Bardzo często	48 (14%)	12 (3,5%)
	Zwiększenie INR	Bardzo często	47 (14%)	1 (0,3%)
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Bardzo często	36 (11%)	16 (4,7%)

Dermatolog dla Hematologa

„Jak leczyć zmiany dermatologiczne
podczas stosowania talkwetamabu”



CP-554787

Johnson&Johnson
Innovative Medicine