

2-ТЕС/1.5.1 2017

Від 18 грудня 2017

Тецентрик® (атезолізумаб)

Важлива інформація з безпеки для мінімізації ризиків побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою

Шановний медичний працівнику,

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, за узгодженням з Державним експертним центром інформує Вас про таке:

Показання

Тецентрик® призначається для лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциною, у яких:

- спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини;
- спостерігається прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що включає препарати платини.

Недрібноклітинний рак легень

Тецентрик® призначається для лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини.

Важлива інформація з безпеки

Метою цього керівництва є надання інформації щодо управління певними важливими ідентифікованими ризиками під час призначення лікарського засобу Тецентрик® для лікування уротеліальної карциноми та НДКРЛ, включаючи імуноопосередкований пневмоніт, гепатит, коліт, гіпотеріоз, гіпертиреоз, недостатність надниркових залоз, гіпофізит, цукровий діабет 1 типу, міастенічний синдром/міастенія гравіс, синдром Гієна-Барре, менінгоенцефаліт, панкреатит та інфузійні реакції.

Усім пацієнтам, які отримують терапію лікарським засобом Тецентрик®, медичні працівники повинні надати пам'ятку для пацієнта, щоб проінформувати їх про симптоми побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, та необхідність негайно повідомляти про них свого лікуючого лікаря. Лікуючому лікарю також слід порадити пацієнтам постійно тримати цю пам'ятку при собі та пред'являти її будь-якому медичному працівнику, що бере участь їх лікуванні.

Для отримання копії пам'ятки для пацієнта, будь ласка, зверніться до відділу з надання медичної інформації компанії «Рош» за адресою: ТОВ «Рош Україна» за тел. +380(44)3543040 або електронною адресою: ukraine.safety@roche.com.

Для отримання більш детальної інформації, будь-ласка, ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик® за посиланням: <http://www.roche.ua>. Якщо у Вас є будь-які питання, що стосуються застосування лікарського засобу Тецентрик®, будь-ласка,

зв'яжіться з ТОВ «Рош Україна» за тел. +380(44)3543040 або електронною адресою:
ukraine.safety@roche.com.

▼ Цей медичний препарат підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявити нову інформацію щодо безпеки застосування. У разі виникнення побічних реакцій слід повідомляти про них відповідно до вимог вітчизняного законодавства до Державного експертного центру відповідно до наказу МОЗ України від 27.12.2006 №898 (зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 26.09.2016 р. №996

Якщо Вам стає відомо про можливу побічну реакцію у зв'язку із застосуванням препарату Тецентрик[®], будь-ласка, зверніться до ТОВ «Рош Україна» за тел. +380(44)3543040 або електронною адресою: ukraine.safety@roche.com.

З повагою,

Генеральний директор

Член дирекції



Деян Нешич

О.Ю.Богородов

Ознайомтеся з наступними Розділами для отримання більш детальної інформації щодо управління побічними реакціями, пов'язаними з імунною системою:

Що представляє собою Тецентрик®?	3
Імуноопосередкований пневмоніт	4
Імуноопосередкований гепатит	5
Імуноопосередкований коліт	6
Імуноопосередковані ендокринопатії	7
Імуноопосередкований менінгоенцефаліт	9
Імуноопосередкована нейропатія	10
Імуноопосередкований панкреатит	11
Інфузійні реакції (ІР) на Тецентрик®	12

Що представляє собою Тецентрик®?

Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини.

Атезолізумаб є Fc-розробленим імуноглобуліном людини (IgG1). Він є моноклональним антитілом, яке безпосередньо зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи реактивацію протипухлинної імунної відповіді.

Найбільш поширені побічні реакції

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) були слабкість (52%), зниження апетиту (26%), нудота (25%), інфекція сечових шляхів (22%), підвищення температури (21%) і запор (21%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня ($\geq 2\%$) були інфекція сечових шляхів, анемія, слабкість, дегідратація, непрохідність кишечника, непрохідність сечових шляхів, гематурія, задишка, гостра ниркова недостатність, абдомінальний біль, венозна тромбоемболія, сепсис і пневмонія

Визначення та управління імуноопосередкованими побічними реакціями, пов'язаними з терапією

Лікарський засіб Тецентрик® пов'язують з розвитком імуноопосередкованих побічних реакцій

- Виявлення симптомів на ранній стадії та своєчасне втручання можуть допомогти зменшити тяжкість і тривалість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою.
- Необхідно враховувати інші етіології побічних реакцій.

При підозрі на побічні реакції, пов'язані з імунною системою, слід забезпечити адекватну оцінку, щоб підтвердити етіологію або виключити інші причини. Виходячи з тяжкості побічних реакцій:

- Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик® та призначити кортикостероїди. Після покращення до ≤ 1 ступеня, починати поступове зменшення дози кортикостероїдів та продовжувати це принаймні 1 місяць.
 - Надто швидке зменшення дози може призвести до загострення побічної реакції
- Терапію лікарським засобом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалента на добу.
- Лікарський засіб Тецентрик® слід скасувати назавжди пацієнтам зі ступенем токсичності ≥ 3 , що виникає вдруге, або з будь-якою імуноопосередкованою побічною реакцією 4 ступеня, окрім ендокринопатій, які можна лікувати за допомогою замісної гормональної терапії.
- Ґрунтуючись на обмежених даних клінічних досліджень у пацієнтів, чиї імуноопосередковані побічні реакції можна контролювати за допомогою кортикостероїдів, доцільно розглянути застосування інших системних імунодепресантів.

У разі застосування імунодепресанта в комбінації з кортикостероїдами для лікування імуноопосередкованих побічних реакцій, після покращення слід розпочати поступове зменшення їх дози та продовжувати це принаймні 1 місяць.

- Надто швидке зменшення дози може призвести до загострення побічної реакції.

Імуносупресивну терапію без кортикостероїдів можна розглянути, якщо при застосуванні кортикостероїдів спостерігається погіршення або відсутність будь-якого покращення.

Не слід відновлювати терапію лікарським засобом Тецентрик®, поки пацієнт отримує імуносупресивні дози кортикостероїдів¹ або інших імунодепресантів.

Лікарський засіб Тецентрик® слід скасувати назавжди у разі розвитку імуноопосередкованих побічних реакцій, які зберігаються навіть незважаючи на модифікації лікування (описані в цьому керівництві), або якщо зменшення дози кортикостероїдів до ≤ 10 мг преднізону перорально або еквівалентного препарату неможливо досягнути. Будь-ласка, перегляньте наступний розділ для ознайомлення з детальною інформацією щодо окремих імуноопосередкованих побічних реакцій та рекомендацій щодо їх лікування.

¹ Імуносупресивні дози кортикостероїдів визначаються застосуванням преднізону в дозуванні >10 мг перорально щоденно або еквівалентного препарату.

Імуноопосередкований пневмоніт

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігались випадки розвитку імуноопосередкованого пневмоніту, включаючи смертельні випадки
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів пневмоніту (див. нижче)

Пневмоніт

Ознаки та симптоми

- Утруднене дихання або кашель
- Рентгенографічні зміни (наприклад, фокальне затемнення по типу «матового скла», вогнищеві інфільтрати)
- Задишка
- Гіпоксія

Виключення інфекцій та етіологій, пов'язаних із захворюванням

У 3,1% (68/2160) пацієнтів, які отримували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник пневмоніт. Пневмоніт зі смертельним наслідком спостерігалась у одного пацієнта з 68. Середній час розвитку захворювання складає 3,5 місяці (від 3 днів до 20,5 місяців). Його середня тривалість складала 1,5 місяців (від 0 днів до 15,1+ місяців; + позначає цензуроване значення). Розвиток пневмоніту призвів до дострокового завершення терапії лікарським засобом Тецентрик® у 10 (0,5%) пацієнтів. У 1,6% (34/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик®, спостерігався пневмоніт, для лікування якого застосування кортикостероїдів було необхідним.

Лікування імуноопосередкованого пневмоніту

Загальні термінологічні критерії побічних реакцій Національного інституту онкології США, версія 4.0 (NCI CTCAE v4.0)	Пневмоніт 2 ступеня тяжкості (Симптоматичні прояви; показано медичне втручання; прогресування від вихідного рівня)	Пневмоніт 3-4 ступеня тяжкості (Тяжкі симптоми; показано O ₂ . 4 ступінь тяжкості: небезпечний для життя; показано невідкладне медичне втручання)
Тецентрик® лікування та моніторинг	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; проводити моніторинг щоденно; розглянути можливість проведення бронхоскопії та біопсії легенів	Назавжди припинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; проводити моніторинг щоденно; розглянути можливість проведення бронхоскопії та біопсії легенів
Кортикостероїди	Преднізон у дозуванні 1-2 мг/кг (або еквівалент) на добу	Преднізон у дозуванні 1-2 мг/кг (або еквівалент) на добу
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд на виявлення ознак та симптомів кожні 1-2 тижні	Проводити повторний огляд на виявлення ознак та симптомів кожні 3-5 тижнів
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; терапію лікарським засобом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалентного засобу на добу.	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця
	У разі відсутності покращень, погіршень або рецидивів:	У разі відсутності покращень через 48 годин:

	Призначити лікування як при 3/4 ступені тяжкості	Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і провести огляд пацієнта пульмологом для проведення додаткового обстеження.
--	--	--

Імуноопосередкований гепатит

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігались випадки розвитку імуноопосередкованого гепатиту, включаючи смертельні випадки
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів гепатиту (див. нижче)

Гепатит

Ознаки та симптоми

- Підвищення рівня трансаміназ
- Підвищення рівня загального білірубіну
- Жовтяниця
- Біль у правому боці живота
- Стомлюваність

Виключення інфекцій та етіологій, пов'язаних із захворюванням

У 0,3% (7/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник гепатит. Середній час розвитку захворювання складав 1,1 місяці (від 9 днів до 7,9 місяців). Його середня тривалість складала 1 місяць (від 9 днів до 1,9+ місяців; + позначає цензуроване значення). Розвиток гепатиту призвів до дострокового завершення терапії лікарським засобом Тецентрик® у 2 (<0,1%) пацієнтів. У 0,2% (5/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик®, спостерігався гепатит, для лікування якого застосування кортикостероїдів було необхідним.

Лікування імуноопосередкованого гепатиту

Загальні термінологічні критерії побічних реакцій Національного інституту онкології США, версія 4.0 (NCI CTCAE v4.0)	Гепатит 2 ступеня тяжкості (АСТ/АЛТ > 3,0 - 5,0 x ВМН (верхня межа норми) або білірубін > 1,5 - 3,0 x ВМН)	Гепатит 3-4 ступеня тяжкості (3 ступінь тяжкості: АСТ/АЛТ > 5,0 - 20,0 x ВМН (верхня межа норми) або білірубін > 3,0 - 10,0 x ВМН; 4 ступінь тяжкості: АСТ/АЛТ > 20,0 x ВМН (верхня межа норми) або білірубін > 10,0 x ВМН)
Тецентрик® лікування та моніторинг	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®, якщо симптоми зберігаються протягом 5-7 днів; проводити ФПП кожні 1-3 дні; ультразвукове дослідження або КТ	Назавжди припинити застосування лікарського засобу Тецентрик®; проводити ФПП щоденно; розглянути можливість проведення біопсії печінки
Кортикостероїди	Преднізон у дозуванні 1-2 мг/кг (або еквівалент) на добу, якщо застосування лікарського засобу Тецентрик® призупинено	Преднізон у дозуванні 1-2 мг/кг (або еквівалент) на добу
Подальше спостереження	Проводити повторну перевірку ФПП кожні 1-2 тижні	Проводити повторну перевірку ФПП кожні 3-5 тижнів
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; терапію лікарським засобом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалентного засобу на добу.	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця

	У разі відсутності покращень, погіршень або рецидивів: Призначити лікування як при 3/4 ступені тяжкості	У разі відсутності покращень через 48 годин: Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і провести огляд пацієнта пульмологом для проведення додаткового обстеження.
--	--	---

АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ - аспартатамінотрансфераза; КТ - комп'ютерна томографія; ФПП - функціональна проба печінки; ВМН - верхня межа норми.

Імуноопосередкований коліт

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігався розвиток коліту
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність діареї та додаткових симптомів коліту (див. інформацію нижче)

Коліт

Ознаки та симптоми

- Водянистий, частий рідкий або м'який кал; підвищення дефекації або частоти випорожнення
- Біль у животі
- Слиз або кров у калі

Виключення інфекцій та етіологій, пов'язаних із захворюванням

У 1,1% (23/2160) пацієнтів, які засовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник коліт. Середній час розвитку захворювання складав 4 місяці (від 15 днів до 15,2 місяців). Його середня тривалість складала 1,4 місяці (від 3 днів до 17,8+ місяців; + позначає цензуроване значення). Розвиток коліту призвів до дострокового завершення терапії лікарським засобом Тецентрик® у 5 (0,2%) пацієнтів. У 0,5% (10/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик®, спостерігався коліт, для лікування якого застосування кортикостероїдів було необхідним.

Лікування імуноопосередкованого коліту

Загальні термінологічні критерії побічних реакцій Національного інституту онкології США, версія 4.0 (NCI CTCAE v4.0)	Діарея / коліт 2 ступеня тяжкості (Збільшення частоти випорожнень до 4-6 разів на день або помірне збільшення екскреції стому, порівняно з вихідним рівнем); або біль у животі, поява слизу чи крові у калі	Діарея / коліт 3 ступеня тяжкості (Збільшення частоти випорожнень до 7 разів на день або значне збільшення екскреції стому, порівняно з вихідним рівнем, нетримання, обмежена власна повсякденна активність (ПА), показана госпіталізація); або сильний біль у животі; перитонеальний симптом	Діарея / коліт 4 ступеня тяжкості (Небезпечні для життя наслідки; показано невідкладне медичне втручання)
Тецентрик® лікування/інша терапія та моніторинг	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®, якщо симптоми зберігаються протягом 5 днів і більше, або виник рецидив; симптоматична терапія; моніторинг кожні 2-3 дні	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; симптоматична терапія; щоденний моніторинг	Назавжди припинити застосування лікарського засобу Тецентрик®; симптоматична терапія; щоденний моніторинг; розглянути можливість проведення ендоскопії з біопсією
Кортикостероїди	Преднізон у дозуванні 1-2 мг/кг (або еквівалент) на добу, якщо симптоми зберігаються протягом 5 днів і більше	Лікування ВВ стероїдами (метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) і перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) після покращення	Лікування ВВ стероїдами (метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) і перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) після покращення
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд щотижня	Проводити повторний огляд кожні 3-5 днів	Проводити повторний огляд кожні 1-3 дні

	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу стероїдів щонайменше протягом 1 місяця; терапію лікарським засобом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалентного засобу на добу.	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу стероїдів щонайменше протягом 1 місяця; терапію лікарським засобом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалентного засобу на добу.	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця
	У разі відсутності покращень, погіршень або рецидивів: Призначити лікування як при 3 або 4 ступені тяжкості	У разі відсутності покращень, погіршень або рецидивів: Призначити лікування як при 4 ступені тяжкості	У разі відсутності покращень через 48 годин: Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і провести огляд пацієнта пульмологом для проведення додаткового обстеження.

ПА - повсякденна активність.

Імуноопосередковані ендокринопатії

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігався розвиток ендокринопатії тяжкого ступеня, включаючи гіпотиреоз, гіпертиреоз, недостатність надниркових залоз, цукровий діабет 1 типу, зокрема діабетичний кетоацидоз та гіпофізит
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів ендокринопатії (див. нижче), змін функцій щитовидної залози та контролювати рівень глюкози (на початку лікування, періодично під час лікування, враховуючи клінічну оцінку).
- Необхідно перевірити рівень глюкози та кетонів у крові та сечі, а також провести аналіз рівня глюкози в крові натщесерце для підтвердження гіперглікемії
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів імуноопосередкованого цукрового діабету, зокрема діабетичного кетоацидозу
- Рівні гормону гіпофізу, функціональні тести та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (з детальним вивченням відділів гіпофізу) можуть допомогти диференціювати первинну гіпофізарну недостатність від первинної недостатності надниркових залоз.

Ендокринопатії

Ознаки та симптоми

- Втомлюваність
- Головний біль
- Зміна психічного стану
- Непереносимість спеки або холоду
- Тахікардія або брадикардія
- Незвичайний ритм дефекації
- Зміна маси тіла
- Поліурія / полідіпсія
- Погіршення гостроти зору

Якщо не виявлено альтернативної етіології, ознаки та симптоми ендокринопатії потрібно консервативно розглядати як такі, що пов'язані з імунною системою

У 4,7% (101/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник гіпотиреоз. Середній час розвитку захворювання складав 5,5 місяців (від 15 днів до 31,3 місяців). У 1,7% (36/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник гіпертиреоз. Середній час розвитку захворювання складав 3,5 місяці (від 21 дня до 31,3 місяців). У 0,3% (7/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виникла недостатність надниркових залоз. Середній час розвитку захворювання складав 5,7 місяців (від 3 днів до 19 місяців). У 0,3% (6/2160) пацієнтів, які отримували Тецентрик®, спостерігалась недостатність надниркових залоз, для лікування якої застосування кортикостероїдів було необхідним. У 0,3% (6/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник цукровий діабет. Час розвитку захворювання складав від 3 днів до 6,5 місяців. Розвиток цукрового діабету призвів до дострокового завершення терапії лікарським засобом Тецентрик® у 1 (<0,1%) пацієнта. У 0,1% (1/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник гіпофізит. Час розвитку захворювання у цього пацієнта складав 13,7 місяців.

Лікування імуноопосередкованих ендокринопатій

	Симптоматичний гіпотиреоз	Симптоматичний гіпертиреоз	Симптоматична недостатність надниркових залоз (Пацієнтам з незрозумілими симптомами необхідно проводити обстеження на наявність ендокринопатій гіпофізу або надниркових залоз)	Гіперглікемія (3-4 ступінь тяжкості) або діабетичний кетоацидоз (3 ступінь тяжкості: Рівень глюкози натщесерце > 250 - 500 мг/дл або > 13,9 - 27,8 ммоль/л; показана госпіталізація; 4 ступінь тяжкості: Рівень глюкози натщесерце > 500 мг/дл або > 27,8 ммоль/л з небезпечними для життя наслідками)
Тецентрик® лікування/інша терапія та моніторинг	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; розпочати замісну тиреоїдну терапію; визначення ТТГ та клінічна оцінка кожні 3-5 днів	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; розпочати симптоматичну терапію, включаючи антитиреоїдний препарат, якщо необхідно; оцінка ТТГ, вільного трийодтироніну (Т3)/тироксину (Т4) кожні 3-5 днів	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; розпочати замісну терапію фізіологічними кортикостероїдами і мінералокортикоїдами або гормонозамінну терапію, за необхідності; моніторинг рівня ТТГ, пролактину та кортизолу вранці може допомогти диференціювати первинну недостатність надниркових залоз від первинного гіпофізарного процесу; розглянути можливість діагностичної візуалізації	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; підтвердити рівень глюкози натщесерце, С-пептиду та антиінсулінових антитіл; артеріальний газ крові для метаболічного статусу; розглянути можливість огляду пацієнта ендокринологом Розпочати замісну інсулінову терапію та лікування згідно з місцевими рекомендаціями
Кортикостероїди	—	—	Лікування початковою дозою ВВ метилпреднізолону в дозуванні 1-2 мг/кг на добу з подальшим застосуванням перорального преднізону в дозуванні 1-2 мг/кг на добу, якщо симптоми поліпшуються	—
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд щотижня	Проводити повторний огляд щотижня	Проводити повторний огляд кожні 1-3 дні	Якщо одного разу вдалося подолати симптоми гіперемії або діабетичного кетоацидозу, слід проводити повторний огляд на випадковий рівень глюкози у крові за місцевими рекомендаціями щодо лікування діабету
	При покращенні: Терапію лікарським засобом Тецентрик® можна	При покращенні: Терапію лікарським засобом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик®	Якщо покращення та рівні глюкози залишаються стабільними під час замісної інсулінової терапії: Відновити терапію лікарським засобом

	відновити, якщо симптоми вдається контролювати за допомогою замісної тиреоїдної терапії, а рівень ТТГ зменшено	вдається контролювати за допомогою антитиреоїдного препарату.	можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалентного засобу на добу, а пацієнт знаходиться у стабільному стані на замісній терапії (якщо необхідно).	Тецентрик®
	У разі відсутності покращень або погіршень: Остаточнo припинити терапію лікарським засобом Тецентрик® і призначити огляд пацієнта ендокринологом для проведення додаткового обстеження.	У разі відсутності покращень або погіршень: Остаточнo припинити терапію лікарським засобом Тецентрик® і призначити огляд пацієнта ендокринологом для проведення додаткового обстеження.	У разі появи погіршень або рецидивів симптоматичної недостатності надниркових залоз: Остаточнo припинити терапію лікарським засобом Тецентрик® і призначити огляд пацієнта ендокринологом для проведення додаткового обстеження.	У разі відсутності покращень або погіршень незважаючи на відповідне лікування діабету: Остаточнo припинити терапію лікарським засобом Тецентрик® і призначити огляд пацієнта ендокринологом для проведення додаткового обстеження.

ДКА - діабетичний кетоацидоз; ТТГ - тиреотропний гормон; Т3 - трийодтиронін; Т4 - тироксин.

	Гіпофізит (гіпофізарна кахексія) 2-3 ступінь тяжкості (2 ступінь тяжкості: Помірні симптоми; показано мінімальне втручання; або обмежена за віком відповідна шкала інструментальної активності в повсякденному житті; 3 ступінь тяжкості: Тяжкі або медично значимі симптоми, які проте не загрожують життю; показано госпіталізація або продовження госпіталізації; або обмежена повсякденна активність)	Гіпофізит (гіпофізарна кахексія) 4 ступінь тяжкості (4 ступінь тяжкості: небезпечні наслідки для життя; показано невідкладне медичне втручання)
Тецентрик® лікування/інша терапія та моніторинг	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; призначити огляд пацієнта ендокринологом для проведення додаткового обстеження; моніторинг рівнів гормонів гіпофізу та гіпофізарної функції; розпочати замісну гормональну терапію; діагностична візуалізація гіпофізу за допомогою МРТ	Остаточного припинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; призначити огляд пацієнта ендокринологом для проведення додаткового обстеження; моніторинг рівнів гормонів гіпофізу та гіпофізарної функції; розпочати замісну гормональну терапію; діагностична візуалізація гіпофізу за допомогою МРТ
Кортикостероїди	Лікування ВВ стероїдами (метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) і перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) після покращення	Лікування ВВ стероїдами (метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) і перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) після покращення
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд кожні 1-3 дні	Проводити повторний огляд щоденно
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо симптоми зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг преднізону або еквівалентного засобу на добу.	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця
	У разі виникнення погіршень або рецидивів: Призначити лікування як при 4 ступені тяжкості	У разі відсутності покращень або погіршень: Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і направити пацієнта до ендокринолога для додаткової обережності.

ПА - повсякденна активність.

Імуноопосередкований менінгоенцефаліт

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігався розвиток менінгоенцефаліту
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів менінгіту або енцефаліту (див. нижче)

Менінгоенцефаліт

Ознаки та симптоми

- Головний біль
- Зміна психічного статусу, збентеження, змінений або знижений рівень свідомості
- Фотофобія
- Судоми
- Порушення відчуттів та координації рухів
- Менінгеальна дратівливість, ригідність потиличних м'язів

Виключення інфекцій та етіологій, пов'язаних із захворюванням

У 0,1% (3/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник менінгіт. Час розвитку захворювання складав від 15 до 16 днів. Усім трьом пацієнтам потребувалось застосування кортикостероїдів і припинення використання лікарського засобу Тецентрик®. У 0,1% (2/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник енцефаліт. Час розвитку захворювання складав від 14 до 16 днів. Одному з цих пацієнтів потребувалось застосування кортикостероїдів. Розвиток енцефаліту призвів до дострокового завершення терапії лікарським засобом Тецентрик® у 1 (<0,1%) пацієнта.

Лікування імуноопосередкованого менінгоенцефаліту

	Імуноопосередкований менінгоенцефаліт
Тецентрик® лікування та моніторинг	Остаточнo припинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; термінова КТ або МРТ головного мозку; люмбальна пункція; щоденна клінічна оцінка (виключення метаболічного або електролітного дисбалансу, інфекційних етіологій, прогресування злоякісних новоутворень чи паранеопластичних синдромів)
Кортикостероїди	Лікування ВВ кортикостероїдами (метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) з подальшим застосуванням пероральних кортикостероїдів (преднізон (преднізон 1-2 мг/кг або еквівалента на добу) після покращення.
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд кожні 1-3 дні
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу стероїдів щонайменше протягом 1 місяця.
	У разі відсутності покращень або погіршень через 48 годин: Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і призначити огляд пацієнта невропатологом для проведення додаткового обстеження.

КТ комп'ютерна томографія; МРТ магнітно-резонансна томографія.

Імуноопосередкована нейропатія

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігався розвиток міастенічного синдрому/міастенії гравіс та синдрому Гієна–Барре
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів імуноопосередкованої нейропатії (див. нижче)

Порушення сенсорно-рухового нерву

Ознаки та симптоми

- М'язова слабкість (включаючи очні м'язи)
- Втолюваність
- Утруднене ковтання
- Парестезія або зміна відчуттів
- Висхідний або прогресуючий параліч
- Слабкість дихальних м'язів
- Менінгеальна дратівливість, ригідність потиличних м'язів

Виключення інфекцій та етіологій, пов'язаних із захворюванням

У 0,2% (5/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виникли нейропатії, включаючи синдром Гієна–Барре та демієлінізуючу полінейропатію. Середній час розвитку захворювання складав 7 місяців (від 18 днів до 8,1 місяців). Його середня тривалість складала 4,6 місяців (від 0+ днів до 8,3+ місяців; + позначає цензуроване значення). Розвиток синдрому Гієна–Барре призвів до дострокового завершення лікування атезоліумабом у 1 (<0,1%) пацієнта. У <0,1% (2/2160) пацієнтів спостерігався синдром Гієна–Барре, для лікування якого застосування кортикостероїдів було необхідним. Розвиток міастенії гравіс спостерігався у <0,1% (4/6 000) пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Тецентрик® у клінічних випробуваннях для кількох типів пухлин. Час розвитку захворювання складав від 20 днів до 4 місяців. Усі пацієнти достроково припинили терапії лікарським засобом Тецентрик®. У <0,1% (3/6 000) пацієнтів спостерігався міастенічний синдром/міастенія гравіс, для лікування якого застосування кортикостероїдів було необхідним.

Лікування імуноопосередкованих нейропатій

	Міастенія гравіс, міастенічний синдром, синдром Гієна–Барре (Пацієнтів необхідно оглянути на наявність тимоми і паранеопластичних синдромів, які можуть виникнути при порушенні сенсорно-рухового нерву).
Тецентрик® лікування/інша терапія та моніторинг	Остаточню припинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; призначити лікування згідно з інституційними керівними принципами; неврологічна оцінка, дослідження функції легень, визначення антитіл, люмбальна пункція, аналіз на визначення едронфії, стимуляція нервів, електроміографія, якщо необхідно. Розглянути можливість про призначення огляду пацієнта ендокринологом.
Кортикостероїди	Згідно з інституційними керівними принципами міастенії гравіс та синдрому Гієна–Барре
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд щоденно
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця (при застосуванні кортикостероїдів)
	У разі відсутності покращень через 48 годин: Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і призначити огляд пацієнта невропатологом для проведення додаткового обстеження.

Імуноопосередкований панкреатит

- Під час терапії лікарським засобом Тецентрик® спостерігалися випадки імуноопосередкованого панкреатиту та підвищення рівнів амілази та ліпази в сироватці крові
- Слід спостерігати за станом пацієнтів на наявність ознак та симптомів, які свідчать про розвиток гострого панкреатиту

У 0,5% (10/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик® для лікування метастатичної уротеліальної карциноми та НДКРЛ, виник панкреатит та підвищення рівнів амілази та ліпази в сироватці крові. Середній час розвитку захворювання складав 5,5 місяців (від 9 днів до 16,9 місяців). Його середня тривалість складала 19 днів (від 3 днів до 11,2+ місяців; + позначає цензуроване значення). У 0,1% (2/2160) пацієнтів, які застосовували Тецентрик®, спостерігався панкреатит, для лікування якого застосування кортикостероїдів було необхідним.

Лікування імуноопосередкованого панкреатиту

Загальні термінологічні критерії побічних реакцій Національного інституту онкології США, версія 4.0 (NCI CTCAE v4.0)	Підвищення рівня амілази або ліпази (3-4 ступінь тяжкості) (3 ступінь тяжкості: амілаза/ліпаза >2,0-5,0 x ВМН; 4 ступінь тяжкості: амілаза/ліпаза >5,0 x ВМН)	Панкреатит 2 або 3 ступеня тяжкості (2 ступінь тяжкості: підвищення рівня ферментів або лише рентгенологічні дані; 3 ступінь тяжкості: сильний біль; блювання)	Панкреатит 4 ступеня тяжкості (Небезпечні для життя наслідки; показано невідкладне медичне втручання)
Тецентрик® лікування/ інша терапія	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; моніторинг рівня амілази/ліпази щодня	Призупинити прийом лікарського засобу Тецентрик®; моніторинг рівня амілази/ліпази та клінічного стану щодня Лікування панкреатиту	Остаточні припинити терапію лікарськими засобом Тецентрик®; моніторинг рівня амілази/ліпази та клінічного стану щодня Інтенсивне лікування панкреатиту
Кортикостероїди	Метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг ВВ щоденно або еквівалента і перехід на перорального преднізону у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу (після поліпшення симптомів)	Метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг ВВ щоденно або еквівалента і перехід на перорального преднізону у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу (після поліпшення симптомів)	Метилпреднізолон у дозуванні 1-2 мг/кг ВВ щоденно або еквівалента і перехід на перорального преднізону у дозуванні 1-2 мг/кг або еквівалента на добу (після поліпшення симптомів)
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд кожні 1-3 дні	Проводити повторний огляд кожні 1-3 дні	Проводити повторний огляд щоденно
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Терапію лікарським засобом Тецентрик® може бути відновлено, якщо рівні амілази та ліпази у сироватці крові зменшуються до 0 або 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг	При покращенні до ступеня ≤ 1: Терапію лікарським засобом Тецентрик® може бути відновлено, якщо рівні амілази та ліпази у сироватці крові зменшуються до 0 або 1 ступеня протягом 12 тижнів, або симптоми панкреатиту зникають, і дозу кортикостероїдів було зменшено до ≤ 10 мг	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово зменшувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця

	преднізону перорально або еквівалентного засобу на добу.	преднізону перорально або еквівалентного засобу на добу.	
	У разі рецидиву: Призначати лікування як для 3 або 4 ступеня підвищуючи дозу, доки ознаки/симптоми панкреатиту не зникнуть	У разі рецидиву: Остаточно припинити терапію лікарським засобом Тецентрик® і направити пацієнта до гастроентеролога для додаткової обережності.	У разі погіршення стану: Розглянути можливість використання додаткових імуносупресивних препаратів і направити пацієнта до гастроентеролога для додаткової обережності.

Інфузійні реакції (ІР) при застосуванні препарату Тецентрик®

Загальні термінологічні критерії побічних реакцій Національного інституту онкології США, версія 4.0 (NCI CTCAE v4.0)	ІР 2 ступеня тяжкості (Показано призупинення застосування інфузій з негайним переходом на симптоматичне лікування)	ІР 3-4 ступеня тяжкості 3 ступінь тяжкості: (Тривале повторення симптомів після початкового поліпшення; показано госпіталізація) 4 ступінь тяжкості: небезпечні наслідки для життя; показано невідкладне медичне втручання)
Тецентрик® лікування/інша терапія	Переривання застосування інфузій Тецентрик®; Інтенсивне симптоматичне лікування	Припинення застосування інфузій Тецентрик®; Інтенсивне лікування, що може включати пероральний або ВВ антигістамінні засоби, антипіретик, адреналін, глюкокортикоїди, бронходилататори та кисень
Моніторинг (гостре порушення)	Згідно з протоколом ІР місцевого трансфузійного центру	Згідно з протоколом ІР місцевого трансфузійного центру; Огляд у відділенні невідкладної допомоги або лікарні
Кортикостероїди		Як при місцевому лікуванні ІР
Подальше спостереження	Проводити повторний огляд згідно з протоколами місцевого трансфузійного центру та наприкінці інфузійного введення препарату	Оглянути пацієнта у відділенні невідкладної допомоги або лікарні
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Швидкість інфузії при відновленні лікування повинна становити половину швидкості інфузії, яку застосовували на момент початку побічних реакцій; Під час наступного циклу, слід розглянути можливість застосування пероральної предикації з антигістамінними та жарознижувачими засобами	Остаточно припинити терапію лікарським засобом Тецентрик®
	У разі відсутності покращень, погіршень або рецидивів: Призначити лікування як при 3/4 ступені тяжкості	—

ІР - інфузійна реакція