



Тецентрик® (атезоліумаб)

Важлива інформація з безпеки для мінімізації ризиків імуноопосередкованих побічних реакцій

Для медичних працівників

Показання

Інформацію щодо схвалених показань для препарату Тецентрик® див. в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Важлива інформація з безпеки

Метою цього керівництва є надання інформації щодо ведення пацієнтів з певними важливими ідентифікованими ризиками при призначенні препарату Тецентрик®, включаючи імуноопосередкований пневмоніт, гепатит, коліт, гіпотиреоз, гіпертиреоз, недостатність надниркових залоз, гіпофізит, цукровий діабет 1 типу, міастенічний синдром/міастенію гравіс, синдром Гієна–Барре, менінгоенцефаліт, панкреатит, міокардит, міозит, нефрит та інфузійні реакції.

Усім пацієнтам, які отримують лікування препаратом Тецентрик®, медичні працівники повинні надати пам'ятку для пацієнта, щоб проінформувати їх про симптоми імуноопосередкованих побічних реакцій та необхідність негайного повідомлення про них своєму лікарю. Також лікуючому лікарю слід порадити своїм пацієнтам постійно тримати цю пам'ятку при собі та пред'являти її будь-якому медичному працівнику, який бере участь у їх лікуванні.

Щоб отримати копії пам'ятки для пацієнта, будь ласка, зверніться до відділу з надання медичної інформації компанії «Рош Україна» e-mail: ukraine.medinfo@roche.com.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик® за адресою <http://www.drlz.com.ua/>.

Стосовно цього лікарського засобу проводиться додатковий моніторинг, що дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за електронною адресою ukraine.safety@roche.com або за телефоном +380 (44) 354 30 40, або звернувшись до офісу компанії: ТОВ «Рош Україна», вул. П. Сагайдачного, 33, м. Київ, 04070.

Про побічні реакції слід також повідомити Державний експертний центр МОЗ за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Ознайомтеся з наступними розділами для отримання більш детальної інформації щодо ведення пацієнтів з імуноопосередкованими побічними реакціями:

Що таке Тецентрик®?	Сторінка 2
Поширені побічні реакції	Сторінка 2
Розпізнавання та лікування імуноопосередкованих побічних реакцій, пов'язаних із терапією	Сторінка 3
Імуноопосередкований пневмоніт	Сторінка 4
Імуноопосередкований гепатит	Сторінка 5
Імуноопосередкований коліт	Сторінка 6
Імуноопосередковані ендокринопатії	Сторінка 8
Імуноопосередкований менінгоенцефаліт	Сторінка 12
Імуноопосередковані нейропатії	Сторінка 13
Імуноопосередкований панкреатит	Сторінка 14
Імуноопосередкований міокардит	Сторінка 15
Імуноопосередкований нефрит	Сторінка 16
Імуноопосередкований міозит	Сторінка 18
Інфузійні реакції	Сторінка 19

Що таке Тецентрик®?

Зв'язування PD-L1 з PD-1 та B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності шляхом інгібування Т-клітинної проліферації та вироблення цитокінів. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах та інфільтруючих пухлину імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Атезоліумаб є Fc-розробленим гуманізованим моноклональним антитілом (імуноглобуліном класу G1, IgG1), що безпосередньо зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 та B7.1. Це призводить до вивільнення PD-L1/PD-1-опосередкованого пригнічення імунної відповіді, включаючи реактивацію протипухлинної імунної відповіді.

Поширені побічні реакції

Профіль безпеки препарату Тецентрик® як монотерапії оцінювався за об'єднаними даними 3178 пацієнтів з різними типами пухлин. У цій популяції пацієнтів найбільш поширеними побічними реакціями (>10%) були втомлюваність (35,9%), зниження апетиту (25,5%), нудота (23,5%), кашель (20,8%), задишка (20,5%), підвищення температури (20,1%), діарея (19,7%), висип на шкірі (19,5%),

біль у спині (15,3%), блювання (15,1%), астения (14,5%), артралгія (13,9%), м'язовоскелетний біль (13,1%), свербіж (12,6%) та інфекція сечовивідних шляхів (11,6%). Більшість побічних реакцій були легкими та помірними (1 або 2 ступеня).

Розпізнавання та лікування імуноопосередкованих побічних реакцій, пов'язаних із терапією

Препарат Тецентрик® пов'язують з розвитком імуноопосередкованих побічних реакцій.

- Виявлення симптомів на ранній стадії та своєчасне втручання можуть допомогти зменшити тяжкість та тривалість імуноопосередкованих побічних реакцій.
- Слід враховувати іншу етіологію небажаних явищ.

При підозрі на імуноопосередковані побічні реакції слід забезпечити належне обстеження, щоб підтвердити етіологію або виключити інші причини. Залежно від тяжкості побічних реакцій:

- призупинити терапію препаратом Тецентрик® та призначити кортикостероїди. Після покращення до ≤ 1 ступеня починати поступове зниження дози кортикостероїдів, що проводиться впродовж щонайменше 1 місяця.
 - швидке зниження дози може призвести до загострення побічної реакції.
- слід розглянути питання про відновлення лікування препаратом Тецентрик® протягом 12 тижнів з моменту появи побічної реакції, якщо прояви симптомів побічної реакції зменшилися до ≤ 1 ступеня та залишаються на цьому рівні і доза кортикостероїдів становить ≤ 10 мг преднізону або еквівалента на добу.
- лікування препаратом Тецентрик® слід відмінити назавжди у пацієнтів з повторним розвитком токсичності ≥ 3 ступеня або з будь-якою імуноопосередкованою побічною реакцією 4 ступеня, за винятком ендокринопатій, які можна контролювати за допомогою замісної гормональної терапії.
- ґрунтуючись на обмежених даних клінічних досліджень, для пацієнтів, у яких імуноопосередковані побічні реакції не можна контролювати застосуванням кортикостероїдів, можна розглядати питання про застосування інших імуносупресивних препаратів системної дії.

У разі проведення імуносупресії кортикостероїдами для лікування імуноопосередкованих побічних реакцій, після покращення слід розпочати поступове зниження їх дози, що проводиться впродовж щонайменше 1 місяця.

- Швидке зниження дози може призвести до загострення побічної реакції.

Слід розглянути питання про додавання некортикостероїдної імуносупресивної терапії, якщо при застосуванні кортикостероїдів спостерігають погіршення або відсутнє покращення.

Не слід відновлювати лікування препаратом Тецентрик® доки пацієнт отримує імуносупресивні дози кортикостероїдів¹ або інші імуносупресанти.

Лікування препаратом Тецентрик® слід припинити назавжди також у разі розвитку імуноопосередкованих побічних реакцій, які зберігаються, навіть незважаючи на модифікації лікування (описані в цьому керівництві), або якщо зниження дози кортикостероїдів до ≤ 10 мг преднізону перорально або еквівалентного препарату неможливо досягнути протягом 12 тижнів з моменту появи побічної реакції. Будь ласка, перегляньте наступний розділ для ознайомлення з детальною інформацією щодо окремих імуноопосередкованих побічних реакцій та рекомендацій щодо ведення пацієнтів з такими реакціями.

¹ Імуносупресивні дози кортикостероїдів визначаються за преднізоном > 10 мг на добу перорально або еквівалентом.

Імуноопосередкований пневмоніт

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки пневмоніту, у тому числі з летальним наслідком.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів пневмоніту (див. нижче).

Пневмоніт

Ознаки та симптоми

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

Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Пневмоніт виникав у 2,7% (87/3178) пацієнтів, які отримували Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим пневмонітом

NCI CTCAE v4.0 (Єдині критерії термінології побічних реакцій Національного інституту раку США, версія 4.0)	Пневмоніт 2 ступеня (Із клінічними проявами; показане медичне втручання; прогресування від вихідного рівня).	Пневмоніт 3–4 ступеня (Тяжкі симптоми; показане застосування O ₂ . 4 ступінь: небезпечний для життя; показане невідкладне медичне втручання).
Лікування препаратом Тецентрик® та моніторинг	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; щоденний моніторинг; розглянути питання про проведення бронхоскопії та біопсії легень та консультацію пульмонолога.	Остаточного припинити застосування препарату Тецентрик®; проводити моніторинг щоденно; розглянути питання про проведення бронхоскопії та біопсії легень та консультацію пульмонолога.
Кортикостероїди	Преднізон 1–2 мг/кг (або еквівалент) на добу.	Преднізон 1–2 мг/кг (або еквівалент) на добу.
Подальше спостереження	Повторна оцінка ознак та симптомів кожні 1–2 тижні.	Повторна оцінка ознак та симптомів кожні 3–5 днів
	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо прояви симптомів зменшилися до ≤1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було знижено до еквівалента ≤10 мг преднізону на добу перорально.	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.
	У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві: Вести пацієнтів як при 3–4 ступені.	У разі відсутності покращення через 48 годин: Розглянути питання про застосування додаткових імуносупресивних препаратів.

Імуноопосередкований гепатит

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки гепатиту, у тому числі з летальним наслідком.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів гепатиту (див. нижче).
- Рівні аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) та білірубіну слід контролювати перед початком лікування, періодично під час лікування препаратом Тецентрик® та за показаннями за результатами клінічного обстеження.

Гепатит

Ознаки та симптоми

- Підвищення рівнів трансаміназ
- Підвищення рівня загального білірубіну
- Жовтяниця
- Біль у правій частині живота
- Втомлюваність

Слід виключити інфекції та причини, пов'язані із захворюванням.

Гепатит виникав у 2,0% (62/3178) пацієнтів, які отримували Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим гепатитом

NCI CTCAE v4.0	Гепатит 2 ступеня (АсАТ/АлАТ >3,0–5,0 x ВМН або білірубін >1,5–3,0 x ВМН)	Гепатит 3–4 ступеня (3 ступінь: АсАТ/АлАТ >5,0–20,0 x ВМН або білірубін >3,0–10,0 x ВМН; 4 ступінь: АсАТ/АлАТ >20,0 x ВМН або білірубін >10,0 x ВМН)
Лікування препаратом Тецентрик® та моніторинг	Призупинити застосування препарату Тецентрик®, якщо симптоми зберігаються протягом 5–7 днів; проводити функціональні печінкові проби кожні 1–3 дні; ультразвукове дослідження або КТ; консультація гастроентеролога.	Остаточного припинити застосування препарату Тецентрик®; проводити функціональні печінкові проби щоденно; розглянути питання про проведення біопсії печінки; консультація гастроентеролога.
Кортикостероїди	Преднізон 1–2 мг/кг (або еквівалент) на добу, якщо застосування препарату Тецентрик® призупинено.	Преднізон 1–2 мг/кг (або еквівалент) на добу.
Подальше спостереження	Проводити функціональні печінкові проби кожні 1–2 тижні.	Проводити функціональні печінкові проби кожні 3–5 днів.
	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.

	відновити, якщо прояви симптомів зменшилися до ≤ 1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було знижено до еквівалента ≤ 10 мг преднізону на добу перорально.	
	У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві: Вести пацієнтів як при 3–4 ступені.	У разі відсутності покращення через 48 годин: Розглянути питання про застосування додаткових імуносупресивних препаратів.

АлАТ — аланінамінотрансфераза; АсАТ — аспартатамінотрансфераза; КТ — комп'ютерна томографія; ВМН — верхня межа норми.

Імуноопосередкований коліт

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки коліту.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність діареї та інших симптомів коліту (див. таблицю нижче).

Коліт

Ознаки та симптоми

- Водянистий, частий рідкий або м'який кал; посилена перистальтика кишечника або збільшення частоти випорожнення
- Біль у животі
- Слиз або кров у калі

Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Коліт виникав у 1,1% (34/3178) пацієнтів, які отримували Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим колітом

NCI CTCAE v4.0	Діарея/коліт 2 ступеня (Збільшення частоти випорожнень до 4–6 разів на добу або помірне збільшення екскреції стоми порівняно з вихідним рівнем); або біль у животі, поява слизу чи крові в калі	Діарея/коліт 3 ступеня (Збільшення частоти випорожнень до ≥ 7 разів на добу або значне збільшення екскреції стоми порівняно з вихідним рівнем, нетримання, обмежена персональна активність у повсякденному житті, показана госпіталізація); або сильний біль у животі; перитонеальні симптоми	Діарея/коліт 4 ступеня (Небезпечні для життя наслідки; показане невідкладне медичне втручання)
Лікування препаратом	Призупинити застосування	Призупинити застосування	Остаточного припинити застосування

Тецентрик®/інша терапія та моніторинг	препарату Тецентрик®; симптоматична терапія; моніторинг кожні 2–3 дні.	препарату Тецентрик®; симптоматична терапія; щоденний моніторинг.	препарату Тецентрик®; симптоматична терапія; щоденний моніторинг; розглянути питання про проведення ендоскопії з біопсією.
Кортикостероїди	Преднізон 1–2 мг/кг (або еквівалент) на добу, якщо симптоми зберігаються протягом >5 днів або рецидивують.	Лікування стероїдами внутрішньовенно (в/в) (метилпреднізолон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент), перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) після покращення.	Лікування стероїдами в/в (метилпреднізолон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент), перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) після покращення.
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану щотижня.	Повторна оцінка стану кожні 3–5 днів.	Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.
	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу стероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо прояви симптомів зменшилися до ≤1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було знижено до еквівалента ≤10 мг преднізону на добу перорально.	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу стероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо прояви симптомів зменшилися до ≤1 ступеня протягом 12 тижнів і дозу кортикостероїдів було знижено до еквівалента ≤10 мг преднізону на добу перорально.	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.
	У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві: Вести пацієнтів як при 3 або 4 ступені.	У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві: Вести пацієнтів як при 4 ступені.	У разі відсутності покращення через 48 годин: Розглянути питання про застосування додаткових імуносупресивних препаратів, консультація гастроентеролога для додаткової допомоги.

Імуноопосередковані ендокринопатії

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки тяжких ендокринопатій, включаючи гіпотиреоз, гіпертиреоз, недостатність надниркових залоз, цукровий діабет 1 типу (у тому числі діабетичний кетоацидоз) та гіпофізит.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів ендокринопатій (див. нижче), змін функції щитовидної залози та контролювати рівень глюкози (на початку лікування, періодично під час лікування та за показаннями за результатами клінічного обстеження). Слід розглянути питання про відповідне ведення пацієнтів з патологічними результатами досліджень функції щитоподібної залози на початковому етапі. Пацієнти з патологічними результатами досліджень функції щитоподібної залози без клінічних проявів можуть отримувати атезоліумаб.
- Необхідно перевірити рівень глюкози та кетонів у крові та сечі, а також провести аналіз рівня глюкози у крові натщесерце для підтвердження гіперглікемії.
- Слід проводити обстеження пацієнтів на наявність ознак та симптомів імуноопосередкованого цукрового діабету, у тому числі діабетичного кетоацидозу.
- Рівні гормонів 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 | • Тахікардія або брадикардія |
| • Головний біль | • Незвичний ритм дефекації |
| • Зміна психічного стану | • Зміна маси тіла |
| • Непереносимість спеки або холоду | • Поліурія / полідипсія |
| | • Затуманення зору |

Якщо не виявлено альтернативної етіології, ознаки та симптоми ендокринопатії слід консервативно розглядати як імуноопосередковані.

Гіпотиреоз виникав у 5,2% (164/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Гіпертиреоз виникав у 0,9% (30/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Недостатність надниркових залоз виникала у 0,4% (12/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Цукровий діабет виникав у 0,3% (11/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Гіпофізит виникав у <0,1% (2/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованими ендокринопатіями

	Гіпотиреоз із клінічними проявами	Гіпертиреоз із клінічними проявами	Недостатність надниркових залоз із клінічними проявами (Пацієнтів із симптомами нез'ясованої етіології слід обстежити на наявність ендокринопатій гіпофізу або надниркових залоз)	Гіперглікемія (3–4 ступінь) або діабетичний кетоацидоз (3 ступінь: рівень глюкози натщесерце >250–500 мг/дл або >13,9–27,8 ммоль/л; показана госпіталізація; 4 ступінь: рівень глюкози натщесерце >500 мг/дл або >27,8 ммоль/л із небезпечними для життя наслідками)
Лікування препаратом Тецентрик®/інша терапія та моніторинг	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; за необхідності розпочати замісну терапію гормонами щитоподібної залози; визначення рівня ТТГ та клінічна оцінка кожні 3–5 днів.	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; за необхідності розпочати симптоматичну терапію, включаючи антитиреоїдний препарат; визначення рівня ТТГ, Т3/Т4 вільні кожні 3–5 днів.	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; за необхідності розпочати замісну терапію кортикостероїдами та мінералокортикоїдами або гормонозамісну терапію; моніторинг рівнів ТТГ, пролактину та рівнів кортизолу вранці може допомогти диференціювати первинну недостатність надниркових залоз з первинною гіпофізарною недостатністю; розглянути проведення діагностичної візуалізації.	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; підтвердити рівні глюкози натщесерце, С-пептиду та антиінсулінових антитіл; газовий склад артеріальної крові для визначення метаболічного статусу; розглянути направлення до ендокринолога. Розпочати замісну інсулінову терапію та лікування згідно з місцевими протоколами.

Кортикостероїди		—	Лікування початковою дозою метилпреднізолону 1–2 мг/кг на добу в/в з подальшим застосуванням перорального преднізону 1–2 мг/кг на добу після поліпшення симптомів.	—
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану щотижня.	Повторна оцінка стану щотижня.	Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.	Після усунення гіперглікемії або діабетичного кетоацидозу повторну оцінку стану проводити кожного циклу з визначенням випадкового рівня глюкози крові та дотримуватися місцевих протоколів щодо ведення пацієнтів з діабетом.
	При покращенні: Відновити лікування препаратом Тецентрик®, якщо симптоми контролюються застосуванням замісної терапії гормонами щитоподібної залози та знижуються рівні ТТГ.	При покращенні: Відновити лікування препаратом Тецентрик®, якщо симптоми контролюються застосуванням анти tireoїдного препарату .	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо прояви симптомів зменшилися до ≤1 ступеня протягом 12 тижнів, дозу кортикостероїдів було знижено до ≤10 мг преднізону на добу перорально або еквівалента і стан пацієнта стабільний на замісній терапії (у разі потреби).	Якщо покращення та рівні глюкози залишаються стабільними під час замісної інсулінової терапії: Відновити лікування препаратом Тецентрик®.
	У разі відсутності покращення або при погіршенні:	У разі відсутності покращення або при погіршенні: остаточно	У разі погіршення або рецидиву недостатності надниркових залоз із клінічними проявами:	У разі відсутності покращення або при погіршенні незважаючи на

	остаточно припинити лікування препаратом Тецентрик® та призначити консультацію ендокринолога для додаткової допомоги.	припинити лікування препаратом Тецентрик® та призначити консультацію ендокринолога для додаткової допомоги.	остаточно припинити лікування препаратом Тецентрик® та призначити консультацію ендокринолога для додаткової допомоги.	відповідне ведення пацієнта з діабетом: остаточно припинити лікування препаратом Тецентрик® та призначити консультацію ендокринолога для додаткової допомоги.
--	---	---	---	---

ТТГ — тиреотропний гормон; Т3 — трийодтиронін; Т4 — тироксин.

	Гіпофізит (пангіпопітуїтаризм) 2–3 ступінь (2 ступінь: помірні симптоми; показано мінімальне втручання; або обмеження відповідної за віком активності у повсякденному житті; 3 ступінь: тяжкі або клінічно значущі симптоми, які не загрожують життю безпосередньо; показана госпіталізація або подовження госпіталізації; інвалідизація; або обмежена персональна активність у повсякденному житті).	Гіпофізит (пангіпопітуїтаризм) 4 ступінь (4 ступінь: небезпечні для життя наслідки; показано невідкладне медичне втручання).
Лікування препаратом Тецентрик®/інша терапія та моніторинг	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; консультація ендокринолога; моніторинг рівнів гормонів гіпофізу та функції гіпофізу; розпочати замісну гормональну терапію, якщо необхідно; діагностична візуалізація гіпофізу за допомогою МРТ.	Остаточно припинити застосування препарату Тецентрик®; консультація ендокринолога; моніторинг рівнів гормонів гіпофізу та гіпофізарної функції; розпочати замісну гормональну терапію; діагностична візуалізація гіпофізу за допомогою МРТ.
Кортикостероїди	Лікування стероїдами в/в (метилпреднізолон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) і перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) після покращення.	Лікування стероїдами в/в (метилпреднізолон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) і перехід на пероральні кортикостероїди (преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) після покращення.
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.	Повторна оцінка стану щоденно.
	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® можна відновити, якщо прояви симптомів зменшилися до ≤1 ступеня протягом 12 тижнів, дозу	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.

	кортикостероїдів було знижено до еквівалентної ≤ 10 мг преднізону на добу перорально та стан пацієнта стабільний при замісній гормональній терапії (у разі потреби).	
	У разі погіршення або рецидиву: Вести пацієнтів як при 4 ступені.	У разі відсутності покращення або при погіршенні: Розглянути застосування додаткових імуносупресивних препаратів та призначити консультацію ендокринолога для додаткової допомоги.

Імуноопосередкований менінгоенцефаліт

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки менінгоенцефаліту.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів менінгіту або енцефаліту (див. нижче).

Менінгоенцефаліт

Ознаки та симптоми

- Головний біль
- Зміна психічного статусу, сплутаність свідомості, змінений або знижений рівень свідомості
- Фотофобія
- Судоми
- Порушення моторної або сенсорної функції
- Прояви подразнення менінгеальних оболонок, ригідність потиличних м'язів

Слід виключити інфекції та та пов'язані із захворюванням причини.

Менінгіт виникав у 0,4% (13/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим менінгоенцефалітом

	Імуноопосередкований менінгоенцефаліт
Лікування препаратом Тецентрик® та моніторинг	Остаточного припинити застосування препарату Тецентрик®; термінова КТ або МРТ головного мозку; люмбальна пункція; щоденна клінічна оцінка (виключення порушень метаболічного або електролітного балансу, інфекційних чинників, прогресування злоякісних новоутворень або паранеопластичних синдромів).
Кортикостероїди	Лікування кортикостероїдами в/в (метилпреднізолон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) з подальшим застосуванням пероральних кортикостероїдів (преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент) після покращення.
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.
	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово знижувати дозу стероїдів щонайменше протягом 1 місяця.
	У разі відсутності покращення впродовж 48 годин або при погіршенні: Розглянути застосування додаткових імуносупресивних препаратів; консультація невропатолога для додаткової допомоги.

Імуноопосередкована нейропатія

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки міастенічного синдрому/міастенії гравіс та синдрому Гієна–Барре.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів імуноопосередкованої нейропатії (див. таблицю нижче).

Порушення моторної та сенсорної функції нервової системи

Ознаки та симптоми

- М'язова слабкість (включаючи очні м'язи)
- Втомлюваність
- Утруднене ковтання
- Парестезія або зміна відчуттів
- Висхідний або прогресуючий параліч
- Слабкість дихальних м'язів
- Прояви подразнення менінгеальних оболонок, ригідність потиличних м'язів

Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Нейропатія, включаючи синдром Гієна–Барре та демієлінізуючу полінейропатію, виникала у 0,2% (5/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®. Міастенія гравіс виникала у <0,1% (1/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованими нейропатіями

	Міастенія гравіс, міастенічний синдром, синдром Гієна–Барре (Пацієнтів слід обстежити на наявність тимоми та паранеопластичних синдромів, які можуть проявлятися порушеннями моторної або сенсорної функції нервової системи).
Лікування препаратом Тецентрик®/інша терапія та моніторинг	Остаточнo припинити застосування препарату Тецентрик®; призначити лікування згідно з місцевими протоколами; при необхідності: оцінка неврологічного статусу, дослідження функції легень, визначення аутоантитіл, люмбальна пункція, проба з едрофонієм, стимуляція нервів, електроміографія. Розглянути питання про консультацію невропатолога.
Кортикостероїди	Згідно з місцевими протоколами щодо міастенії гравіс та синдрому Гієна–Барре. Слід розглянути питання про призначення системних кортикостероїдів (преднізон 1–2 мг/кг/добу або еквівалент).
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану щоденно.
	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця (при застосуванні кортикостероїдів).
	У разі відсутності покращення через 48 годин: Розглянути питання про застосування додаткових імуносупресивних препаратів та консультація невропатолога для додаткової допомоги.

Імуноопосередкований панкреатит

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки імуноопосередкованого панкреатиту та підвищення рівнів амілази та ліпази у плазмі крові.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів, які свідчать про розвиток гострого панкреатиту.
- Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Панкреатит та підвищення рівнів амілази та ліпази в плазмі крові виникали у 0,6% (18/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим панкреатитом

NCI CTCAE v4.0	Підвищення рівня амілази або ліпази (3–4 ступеня) (3 ступінь: амілаза/ліпаза >2,0–5,0 x BMH; 4 ступінь: амілаза/ліпаза >5,0 x BMH).	Панкреатит 2 або 3 ступеня (2 ступінь: підвищення рівнів ферментів або лише рентгенологічні ознаки; 3 ступінь: сильний біль; блювання).	Панкреатит 4 ступеня (Небезпечні для життя наслідки; показане невідкладне медичне втручання).
Лікування препаратом Тецентрик®/інша терапія	Призупинити застосування препарату Тецентрик®, щоденний моніторинг рівнів амілази/ліпази	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; щоденний моніторинг рівнів амілази/ліпази та клінічного стану Медикаментозне лікування панкреатиту	Остаточного припинити лікування препаратом Тецентрик®; щоденний моніторинг рівнів амілази/ліпази та клінічного стану Інтенсивне медикаментозне лікування панкреатиту
Кортикостероїди	Метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу в/в або еквівалент, перехід на пероральний преднізон 1-2 мг/кг на добу або еквівалент (після поліпшення симптомів).	Метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу в/в або еквівалент, перехід на пероральний преднізон 1-2 мг/кг на добу або еквівалент (після поліпшення симптомів).	Метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу в/в або еквівалент, перехід на пероральний преднізон 1-2 мг/кг на добу або еквівалент (після поліпшення симптомів).
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.	Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.	Повторна оцінка стану щоденно.
	При покращенні до ступеня ≤1: Лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлено, якщо: рівні амілази та ліпази у плазмі крові зменшилися до 0 або 1 ступеня протягом 12 тижнів; і доза кортикостероїдів була знижена до ≤10 мг преднізону на добу	При покращенні до ступеня ≤1: Лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлено, якщо: рівні амілази та ліпази у плазмі крові зменшилися до 0 або 1 ступеня протягом 12 тижнів або симптоми панкреатиту зникають; і дозу кортикостероїдів було знижено до ≤10 мг	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.

	перорально або еквівалента.	преднізону перорально або еквівалентного засобу на добу.	
	У разі рецидиву: Вести пацієнтів як при 3 або 4 ступені підвищення, за виключенням випадків розвитку ознак/симптомів панкреатиту.	У разі рецидиву: Остаточнo припинити лікування препаратом Тецентрик[®], консультація гастроентеролога для додаткової допомоги.	У разі погіршення стану: Розглянути застосування додаткових імуносупресивних препаратів, консультація гастроентеролога для додаткової допомоги.

Імуноопосередкований міокардит

- Під час лікування препаратом Тецентрик[®] спостерігали випадки імуноопосередкованого міокардиту.
- Слід спостерігати пацієнтів на наявність ознак та симптомів, які свідчать про розвиток гострого міокардиту.

Імуноопосередкований міокардит

Ознаки та симптоми

- Задишка
- Зменшення переносимості фізичних навантажень
- Втомлюваність
- Біль у грудях
- набряк щиколоток або гомілок
- Нерегулярне серцебиття
- Втрата свідомості

Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Міокардит виникав у <0,1% (2/8000) пацієнтів, які у клінічних дослідженнях отримували препарат Тецентрик[®] для лікування різних типів пухлин.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим міокардитом

NCI CTCAE v4.0	Міокардит 1 ступеня	Міокардит 2 ступеня	Міокардит 3 або 4 ступеня
	Без клінічних проявів, патологічні зміни у лабораторних показниках (наприклад, BNP [натрійуретичний пептид головного мозку]) або у результатах візуалізації серця.	Симптоми при легкій або помірній активності або напрузі.	3 ступінь: Тяжкий стан із симптомами у стані спокою або при мінімальній активності чи напрузі; показане втручання. 4 ступінь: Небезпечні для життя наслідки; показане невідкладне втручання (наприклад, безперервна в/в терапія або механічна підтримка кровообігу).

Лікування препаратом Тецентрик®/інша терапія та моніторинг	Консультація кардіолога; розпочати лікування згідно з місцевими протоколами	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; консультація кардіолога; щоденний моніторинг клінічного стану. Медикаментозне лікування міокардиту.	Остаточнo припинити застосування препарату Тецентрик®; консультація кардіолога; щоденний моніторинг клінічного стану. Інтенсивне медикаментозне лікування міокардиту.
Кортикостероїди		Метилпреднізолон в/в 1–2 мг/кг на добу або еквівалент, перехід на пероральний преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент (після поліпшення симптомів).	Метилпреднізолон в/в 1–2 мг/кг на добу або еквівалент, перехід на пероральний преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент (після поліпшення симптомів).
Подальше спостереження		Повторна оцінка стану кожні 1–3 дні.	Повторна оцінка стану щоденно.
		При покращенні до ступеня ≤1: Лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлене, якщо: ступінь тяжкості міокардиту зменшився до 0 або 1 ступеня протягом 12 тижнів або симптоми міокардиту зникли; і доза кортикостероїдів була знижена до ≤10 мг преднізону перорально на добу або еквівалентного засобу.	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.
		У разі рецидиву: Остаточнo припинити лікування препаратом Тецентрик®, консультація кардіолога для додаткової допомоги.	У разі погіршення стану: Розглянути питання про призначення додаткових імуносупресивних препаратів; консультація кардіолога для додаткової допомоги.

Імуноопосередкований нефрит

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки нефриту.
- Найпоширенішим проявом є підвищення рівня креатиніну в плазмі крові без клінічних проявів за відсутності альтернативних причин (наприклад, преренальні та постренальні причини та супутнє застосування інших лікарських засобів).
- Спостереження пацієнтів на наявність зазначених нижче ознак та симптомів.
- Слід здійснювати моніторинг щодо змін функції нирок пацієнтів.

Нефрит

Ознаки та симптоми

- Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові.
- Зменшення кількості сечі.
- Зміни зовнішнього вигляду сечі, у тому числі кров у сечі.
- Затримка рідини (наприклад, набряк кінцівок або обличчя).
- Артеріальна гіпертензія.
- Втрата апетиту.

Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Нефрит виникав у <0,1% (3/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим нефритом

NCI CTCAE v5.0	Нефрит 2 ступеня (Рівень креатиніну в плазмі крові >1,5–3,0 x від початкового; >1,5–3,0 x ВМН)	Нефрит 3–4 ступеня (3 ступінь: рівень креатиніну в плазмі крові >3,0 x від початкового; >3,0–6,0 x ВМН 4 ступінь: рівень креатиніну в плазмі крові >6,0 x ВМН)
Лікування препаратом Тецентрик® та моніторинг	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; ретельний моніторинг функції нирок, включаючи рівень креатиніну, до усунення симптомів; консультація нефролога.	Остаточньо припинити застосування препарату Тецентрик®; щоденний моніторинг функції нирок, включаючи рівень креатиніну, до усунення симптомів; консультація нефролога, розглянути питання про біопсію нирок.
Кортикостероїди	Преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент.	Преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент.
Подальше спостереження	Повторна оцінка ознак та симптомів кожні 2–3 дні.	Повторна оцінка ознак та симптомів щодня.
	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлене при покращенні нефриту до ступеня ≤1 протягом 12 тижнів і зниженні дози кортикостероїдів до ≤10 мг преднізону перорально на добу або еквівалентного засобу. У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві:	При покращенні до ступеня ≤1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця. У разі відсутності покращення через 48 годин:

	Вести пацієнтів як при 3–4 ступені.	Розглянути питання про призначення додаткових імуносупресивних препаратів.
--	-------------------------------------	--

Імуноопосередкований міозит

- Під час лікування препаратом Тецентрик® спостерігали випадки міозиту.
- Міозит або запальні міопатії є групою розладів, які мають спільний прояв у вигляді запального ураження м'язів.
- Симптоми можуть включати слабкість та/чи біль у м'язах, висипання на шкірі (при дерматоміозиті), сечу темно-коричневого чи червонуватого кольору, нудоту та блювання.
- Постановка початкового діагнозу ґрунтується на клінічних (м'язова слабкість, біль у м'язах, висипання на шкірі при дерматоміозиті) і біохімічних (підвищення рівня креатинкінази в плазмі крові) проявах, результатах досліджень методами візуалізації (електроміографія/МРТ), а також підтверджується результатами біопсії м'язів.
- Спостереження пацієнтів на наявність зазначених нижче ознак та симптомів.

Слід виключити інфекції та пов'язані із захворюванням причини.

Міозит виникав у 0,4% (12/3178) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®.

Ведення пацієнтів з імуноопосередкованим міозитом

NCI CTCAE v5.0	Міозит 2–3 ступеня 2 ступінь: Помірний біль, що асоціюється із слабкістю; біль, що обмежує активність у повсякденному житті. 3 ступінь: біль, що асоціюється зі слабкістю, обмежене самообслуговування (активність у повсякденному житті)	Міозит 3–4 ступеня рецидивуючий 3 ступінь: біль, що асоціюється із тяжкою слабкістю; обмежене самообслуговування (активність у повсякденному житті); 4 ступінь: небезпечні для життя наслідки; показане невідкладне втручання
Лікування препаратом Тецентрик® та моніторинг	Призупинити застосування препарату Тецентрик®; ретельний моніторинг креатинкінази в плазмі крові до усунення симптомів; консультація ревматолога чи невролога. Медикаментозне лікування міозиту.	Остаточнo припинити застосування препарату Тецентрик® при 4 або 3 ступені рецидивуючого міозиту; щоденний моніторинг креатинкінази в плазмі крові до усунення симптомів; консультація ревматолога чи невролога. У тяжких випадках може потребуватися додаткова штучна вентиляція легень. Інтенсивне медикаментозне лікування міозиту.
Кортикостероїди	Преднізон 1–2 мг/кг на добу або еквівалент.	При серйозних порушеннях (наприклад, кардіальні чи респіраторні симптоми, що дуже обмежують рухливість) слід розпочати лікування

		кортикостероїдами в еквіваленті 1–2 мг/кг/добу метилпреднізолону внутрішньовенно або у вищій дозі болюсно. Після покращення слід перейти на застосування преднізону 1–2 мг/кг на добу або еквіваленту.
Подальше спостереження	Повторна оцінка ознак та симптомів кожні 2–3 дні.	Повторна оцінка ознак та симптомів щоденно.
	У разі покращення до ≤ 1 ступеня: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця; лікування препаратом Тецентрик® може бути відновлене при покращенні міозиту до ступеня ≤ 1 протягом 12 тижнів і зниженні дози кортикостероїдів до ≤ 10 мг преднізону перорально на добу або еквівалентного засобу.	При покращенні до ступеня ≤ 1: Поступово знижувати дозу кортикостероїдів щонайменше протягом 1 місяця.
	У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві: Вести пацієнтів як при 3–4 ступені.	У разі відсутності покращення через 48 годин: Розглянути питання про призначення додаткових імуносупресивних препаратів.

Інфузійні реакції (ІР)

NCI CTCAE v4.0	ІР 2 ступеня Показане призупинення інфузії; швидка відповідь на симптоматичне лікування.	ІР 3–4 ступеня 3 ступінь: Тривалий перебіг; рецидив симптомів після початкового поліпшення; показана госпіталізація. 4 ступінь: Небезпечні для життя наслідки; показане невідкладне втручання.
Лікування препаратом Тецентрик®/інша терапія	Зменшення швидкості інфузії або переривання інфузії препарату Тецентрик®; Інтенсивне симптоматичне лікування.	Припинення інфузії препарату Тецентрик®; Інтенсивне медикаментозне лікування, що може включати пероральний або в/в антигістамінний препарат, антипіретик, епінефрин, глюкокортикоїди, бронходилататори та кисень.
Моніторинг (гостре порушення)	Згідно з протоколом місцевого трансфузійного центру щодо ведення пацієнтів з ІР.	Згідно з протоколом місцевого трансфузійного центру щодо ведення пацієнтів з ІР;

		Обстеження у відділенні невідкладної допомоги або лікарні.
Кортикостероїди	—	Згідно з місцевим протоколом ведення пацієнтів з ІР.
Подальше спостереження	Повторна оцінка стану згідно з протоколами місцевого трансфузійного центру та наприкінці інфузії препарату.	Обстеження у відділенні невідкладної допомоги або лікарні.
	При покращенні до ступеня ≤1: Швидкість інфузії при відновленні лікування повинна становити половину швидкості інфузії на момент початку побічних реакцій; Під час наступного циклу слід розглянути можливість застосування пероральної премедикації антигістамінним засобом та антипіретиком.	Остаточнo припинити терапію препаратом Тецентрик®
	У разі відсутності покращення, при погіршенні або рецидиві: Вести пацієнтів як при 3–4 ступені.	—

З повагою,

Начальник відділу з медичних питань

/ /

Сурцева О. В.

Уповноважена особа за довіреністю

/ /

Мошніна О. І.