TECENTRIQ®
atezolizumab

Важни безбедносни информации за да се намали ризикот од имунолошки несакани реакции

За здравствени работници

Индикации

За одобрените индикации на Tecentriq®, Ве молиме погледнете во приложениот Збирен извештај за особините на лекот.

Важни безбедносни информации

Овој водич има за цел да даде информации за справување со одредени важни идентификувани ризици кога се препишува лекот Tecentriq®, вклучително имунолошки пневмонитис, хепатитис, колитис, хипотироидизам, хипертироидизам, надбубрежна инсуфициенција, хипофизитис, тип 1 дијабетес мелитус, мијастеничен синдром/ мијастенија гравис, Guillain-Barre синдром, менингоенцефалитис, панкреатитис, миокардитис, миозитис и реакции поврзани со инфузијата.

На сите пациенти кои се лекуваат со Tecentriq® мора да им се даде картичка за информирање од нивните здравствени работници за да ги едуцира околу симптомите на имунолошки несакани реакции и потребата веднаш да ги пријават кај лекарот. Лекарите исто така, треба да ги советуваат нивните пациенти цело време со себе да ја чуваат картичката за информирање на пациенти и да ја покажат на било кој здравствен работник кој ќе ги лекува.

За да се добијат копии од картичката за информирање, Ве молиме контактирајте го одделот за медицински информации на Рош (преку телефон или e-mail) или спуштете ја од веб страната на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) https://malmed.gov.mk/

За повеќе информации, видете во Збирниот извештај за особините на лекот, за лекот Tecentriq® достапен на https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови информации за безбедноста на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават секаков сомнеж за несакана рекација од овој лек. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Погледнете ги следниве делови за да дознаете повеќе околу справување со имунолошки несакани реакции:

Што претставува Tecentriq®? 3
Чести несакани реакции 3
Препознавање и справување со имунолошки несакани реакции поврзани со терапијата 3
Имунолошки пневмонитис 5
Имунолошки хепатитис 6
Имунолошки колитис 7
Имунолошки ендокринопатии 9
Имунолошки менингоенцефалитис 12
Имунолошки невропатии 13
Имунолошки панкреатитис 14
Имунолошки миокардитис 15
Имунолошки нефритис 17
Имунолошки миозитис 18
Реакција на инфузија (IRR) 19

Што претставува Tecentriq®?

Врзувањето на PD-L1 за рецепторите PD-1 и B7.1 на Т-клетките ја супресира активноста на цитотоксичните Т-клетки преку инхибиција на Т-клеточната пролиферација и создавањето на цитокини. PD-L1 може да се експресира на туморските клетки и на тумор инфилтрирачките имуни клетки, и може да придонесе кон инхибиција на антитуморскиот имун одговор во микроооколината.
Atezolizumab е хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитело произведено со Fc-инженеринг, кое се врзува директно за PD-L1 и ја блокира интеракцијата на рецепторите PD-1 и B7.1, ослободувајќи PD-L1/ PD-1 комплекс посредувана инхибиција на имуниот одговор, што вклучува реактивација на антитуморскиот имун одговор.

Чести несакани реакции

Безбедносниот профил на Tecentriq како монотерапија бил испитуван во збирни податоци од 3.178 пациенти со различни типови на тумор. Во оваа пациентска популација, најчести несакани реакции (>10%) биле замор (35,9%), намален апетит (25,5%), гадење (23,5%), кашлица (20,8%), диспнеа (20,5%), пирексија (20,1%), дијареа (19,7%), осип (19,5%), болка во грб (15,3%), повраќање (15,1%), астенија (14,5%), артралгија (13,9%), мускуло-коскена болка (13,1%), пруритус (12,6%) и инфекција на уринарен тракт (11,6%). Повеќето од несаканите реакции биле благи до умерени (Степен 1 или 2).

Препознавање и справување со имунолошки несакани реакции поврзани со терапијата

Tecentriq® е поврзан со имунолошки несакани реакции

- Рана идентификација и навремена интервенција може да помогнат да се намали сериозноста и времетраењето на имунолошките несакани реакции.
- Треба да се земат предвид и другите етиологии за несакани дејства.

За сомнителни имунолошки несакани реакции, треба да се обезбеди соодветна проценка за да се потврди потеклото или да се исклучат други причинители. Според сериозноста на несаканите реакции:

- Да се одложи употребата на Tecentriq® и да се администрираат кортикостероиди. По подобрување до Степен ≤ 1, намалете ја дозата на кортикостероидите и најмалку 1 месец продолжете со постепено намалување на дозата.
    - Брзо намалување на дозата може да доведе до влошување на несаканата реакција
- Размислете повторно да започнете со Tecentriq® за време од 12 недели од денот на појавување на несаканата реакција ако несаканата реакција се подобри и остане на Степен ≤ 1, а дневната доза на кортикостероиди е ≤ 10 mg prednisone или сличен лек.
- Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq® ако по втор пат се јави токсичност од степен ≥3 и за било која имунолошка несакана реакција од степен 4, со исклучок на ендокринопатија контролирана со хормонска заместителна терапија.
- Врз основа на ограничените податоци од клинички студии за пациенти чии имунолошки несакани реакции не можат да бидат контролирани со употреба на

- кортикостероиди, може да се земе предвид и администрација на други системски имуносупресиви.

Доколку се употребува имуносупресија со кортикостероди за лекување на имунолошки несакани реакции, најмалку 1 месец по подобрување треба да се намалува дозата

- Брзо намалување на дозата може да доведе до влошување на несаканата реакција

Доколку има влошување или нема подобрување и покрај употребата на кортикостероиди треба да се додаде имуносупресивна терапија без кортикостероиди.

Лекувањето со Tecentriq® не треба да продолжи додека пациентот прима имуносупресивни дози на кортикостероиди[1] или други имуносупресиви.

Tecentriq® исто така треба трајно да се прекине во случај на имунолошки несакани реакции кои остануваат и покрај модификации на третманот (опишани во овој водич) или доколку еднаш дневно намалување на кортикостероидната доза на ≤10 mg орален prednisone или сличен лек не може да се постигне за време од 12 недели од датумот од појавата на несаканата реакција. Ве молиме погледнете го следниот дел за подетални информации во врска со поединечни имунолошки несакани реакции и препораки за справување.

---

[1] *Имуносупресивните дози на кортикостероиди се дефинирани преку орален дневен внес на prednisone > 10 mg, или еквивалентен лек.*

Имунолошки пневмонитис

- Случаи на пневмонитис, вклучително случаи со фатален исход, се забележани од лекувањето со Tecentriq®
- Следење на пациенти за знаци и симптоми на пневмонитис (видете подолу)

Пневмонитис

Знаци и симптоми

- Тешкотии при дишењето или кашлица
- Радиографски промени (на пр., непристапност на фокусното стакло, неправилни инфилтрати)
- Диспнеа
- Хипоксија

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 2,7% (87/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq®

Справување со имунолошки пневмонитис

Степен според NCI CTCAE v4 класификација	**Пневмонитис степен 2** (Симптоматски; индициран за медицинска интервенција; се влошува од почетното ниво)	**Пневмонитис степен 3-4** (Сериозни симптоми; O_2 индициран. G4: живото-загрозувачки; индициран за итна интервенција)
Tecentriq® третман и мониторинг	**Да се одложи лекувањето со Tecentriq®; дневно следење; да се земе предвид бронхоскопија и белодробна биопсија и упатете го пациентот кај лекар специјалист пулмолог**	**Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq®; дневно следење; да се земе предвид бронхоскопија и белодробна биопсија и упатете го пациентот кај лекар специјалист пулмолог**
Кортикостероиди	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек дневно	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек дневно
Следење	Проверувајте ги знаците и симптомите на секои 1-2 недели	Проверувајте ги знаците и симптомите на секои 3-5 дена
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец; лекувањето со Tecentriq® може повторно да започне ако настанот се подобрил до ≤ степен 1 за време од 12 недели и дозата на кортикостероиди се намалила до дневна еквивалентна доза на перорален prednisone од 10 mg или помалку.	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец
	Доколку нема подобрување, влошување или повторна појава: Лекувајте како степен 3/4	**Доколку нема подобрување по 48 часа**: Земете предвид додавање на имуносупресивен лек.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Имунолошки хепатитис

- Случаи на хепатитис, вклучително случаи со фатален исход, се забележани од третманот со Tecentriq®
- Следење на пациенти за знаци и симптоми на хепатитис (видете подолу)
- Аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT) и билирубин треба да се следат пред иницирање на третман, периодично за време на третман со Tecentriq® и како што е наведено врз основа на клиничката евалуација

Хепатитис

Знаци и симптоми

- Зголемување на трансаминазите
- Вкупни покачувања на билирубинот
- Жолтица
- Абдоминална болка во десната страна
- Замор

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 2,0% (62/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до хепатитис.

Справување со имунолошки хепатитис

Степен според NCI CTCAE v4 класификација	**Хепатитис степен 2** (AST/ALT >3,0 – 5,0 x ГГН или билирубин >1,5 – 3,0 x ГГН)	**Хепатитис степен 3-4** (G3: AST/ALT >5,0 – 20,0 x ГГН или билирубин >3,0 – 10,0 x ГГН; G4: AST/ALT >20,0 x ГГН или билирубин >10,0 x ГГН)
Tecentriq® третман и мониторинг	**Да се одложи лекувањето со Tecentriq® ако трае >5-7 дена; повторувајте ги тестовите за испитување на фунцијата на црниот дроб на секои 1-3 дена; ултразвук или CT скен** и упатете го пациентот кај гастроентеролог	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®; дневно правете тестови за испитување на фунцијата на црниот дроб; земете предвид бипсија на црн дроб и упатете го пациентот кај гастроентеролог**
Кортикостероиди	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек дневно, ако се одложи лекувањето со Tecentriq®	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек дневно
Следење	Проверете ја фунцијата на црниот дроб на секои 1-2 недели	Проверете ја фунцијата на црниот дроб на секои 3-5 дена
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец; лекувањето со Tecentriq® може повторно да започне ако настанот се подобрил до ≤ степен 1 за време од 12 недели и дозата на кортикостероиди се намалила до дневна еквивалентна доза на орален prednisone од 10 mg или помалку.	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец;
	Доколку нема подобрување, се влошува или повторно се јавува: Лекувајте како степен 3/4	**Доколку нема подобрување по 48 часа**: Земете предвид додавање на имуносупресивен лек

ALT: аланин аминотрансфера; AST: аспартат аминотрансаминаза; CT: компјутерска томографија; ГГН: горна граница на нормала.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Имунолошки колитис

- Колитис е забележан при лекување со Tecentriq®
- Следење на пациенти за дијареа и дополнителни симптоми на колитис (видете ја табелата подолу)

Колитис

Знаци и симптоми

- Водени, лабави или меки столици; зголемување на движењата на дебелото црево или фрекфенцијата на столицата
- Абдоминална болка
- Мукуз (слуз) или крв во столица

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 1,1% (34/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до колитис.

Справување со имунолошки колитис

Степен според NCI CTCAE v4 класификација	**Дијареа/ Колитис степен 2** (Зголемување за 4-6 столици/ дневно или умерено зголемување во остомскиот продукт споредено со почетното ниво); или абдоминална болка, слуз или крв во столицата	**Дијареа/ Колитис степен 3** (Зголемување за ≥7 столици /дневно или сериозно зголемување во остомскиот продукт споредено со почетното ниво, инконтиненција, ограничена грижа за себе си - активности на секојдневниот живот, индицирана хоспитализација); или тешка абдоминална болка; перитонеални знаци	**Дијареа/ Колитис степен 4** (Живото-загрозувачки последици; индицирана итна интервенција)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција и мониторинг	**Задржете го лекувањето со Tecentriq® симптоматски третман; следење на секои 2-3 дена**	**Задржете го лекувањето со Tecentriq®; симптоматски третман; следење на дневно ниво**	**Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq®; симптоматски третман; мониторинг на дневно ниво; земете предвид ендоскопија со биопсија**
Кортикостероиди	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалент еднаш дневно, ако симптомите продолжат > 5 дена или се повторуваат	Третирајте со интравенски стероиди (methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) и преминете кон терапија со орални кортикостероиди (prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) по подобрување	Третирајте со интравенски стероиди (methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) и преминете кон терапија со орални кортикостероиди (prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) по подобрување
Следење	Проверувајте еднаш неделно	Проверувајте на секои 3-5 денови	Проверувајте на секои 1-3 денови
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Намалувајте ја дозата на стероидите најмалку 1 месец; Tecentriq® може повторно да започне да се дава ако настанот се подобрил до ≤ степен 1 за време од 12 недели и	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на стероидите најмалку 1 месец; Tecentriq® може повторно да започне да се дава ако настанот се подобрил до ≤ степен 1 за време од 12 недели и дозата на кортикостероидите е намалена на еквивалентна доза на орален prednisone 10 mg дневно или помалку.	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероидите најмалку 1 месец

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

	дозата на кортикостероидите е намалена на еквивалентна доза на орален prednisone 10 mg дневно или помалку.		
	Доколку нема подобрување, се влошува или повторно се јавува: Лекувајте како степен 3 или 4	**Доколку нема подобрување, се влошува или повторно се јавува:** Лекувајте како степен 4	**Доколку нема подобрување по 48 часа:** Земете предвид додавање на имуносупресивен лек и упатете го пациентот кај гастроентеролог за дополнителна грижа.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Имунолошки ендокринопатии

- Тешки ендокринопатии, вклучително хипотироидизам, хипертироидизам, надбубрежна инсуфициенција, тип 1 дијабетес мелитус, вклучувајќи дијабетична кетоацидоза и хипофизитис, биле забележани при лекувањето со Tecentriq®.
- Следете ги пациентите за знаци и симптоми на ендокринопатии (видете подолу) и за промени на тироидната функција и глукозна контрола (на почетокот на лекувањето, периодично за време на лекувањето и како што е наведено според клиничката евалуација). Треба да се земе предвид соодветен мониторинг на пациенти со абнормални тестови на тироидната функција на почетокот. Асимптоматските пациенти со абнормални тестови на тироидната функција можат да добијат atezolizumab.
- Треба да се испитуваат глукоза и кетони во крв и урина, и треба да се потврди глукоза на гладно за да се потврди хипергликемија.
- Мониторинг на пациенти за знаци и симптоми на имунолошки дијабетес мелитус, вклучувајќи дијабетична кетоацидоза.
- Нивоата на хипофизните хормони и функционалните тестови и магнетната резонанца (МРИ) на мозокот (со детални делови на хипофизата) може да помогнат да се разликува примарната хипофизна инсуфициенција од примарната надбубрежна инсуфициенција.

Ендокринопатии

Знаци и симптоми

- Замор
- Главоболка
- Промена во менталниот статус
- Нетолеранција кон топлина или студ
- Тахикардија или брадикардија
- Невообичаени промени на дебелото црево
- Промена во телесна тежина
- Полиурија/ полидипсија
- Заматен вид

Освен ако не е идентификувана алтернативна етиологија, знаците и симптомите на ендокринопатиите треба да бидат конзервативно сметани за имунолошки.

Кај 5,2% (164/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до хипотироидизам. Хипотироидизам се јавил кај 0,9% (30/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq®. Инсуфициенција на надбубрежните жлезди се јавила кај 0,4% (12/3178) од пациентите кои примиле Tecentriq®. Дијабетес мелитус се јавил кај 0,3% (11/3178) од пациентите кои примиле Tecentriq®. Хипофизитис се јавил кај <0,1% (2/3178) од пациентите кои примиле Tecentriq®.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Справување со имунолошки ендокринопатии

	Симптоматски Хипотироидизам	**Симптоматски Хипертироидизам**	**Симптоматска адренална инсуфициенција** (Пациентите со необјаснети симптоми треба да се испитаат за присуство на хипофизни или адренални ендокринопатии)	**Хипергликемија (Стеопен 3-4) или Дијабетична кетоацидоза** (G3: Вредност на гликоза на гладно >250 - 500 mg/dL или >13,9 – 27,8 mmol/L; индицирана хоспитализација; G4: Вредност на гликоза на гладно >500 mg/dL или >27,8 mmol/L со живото-загрозувачки последици)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција и мониторинг	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®; по потреба иницирајте терапија за замена на тироидната жлезда; TSH и клиничка евалуација на секои 3-5 дена**	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®; иницирајте симптоматска терапија вклучително антитироиден лек ако е потребно; TSH, слободни T3/T4 на секои 3-5 дена**	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®; иницирајте физиолошки кортикостероид и минералокортикоидна замена или хормон заместителна терапија по потреба;** TSH, пролактин и утрински кортизол можат да помогнат во диференцијацијата на примарна надбубрежна инсуфициенција од примарниот хипофизен процес; земете предвид соодветна имиџинг метода	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®; потврдете гликоза на глдно, C-пептид и анти-инсулински антитела; артериски крвен гас за метаболички статус; земете предвид упат кај ендокринолог** Почнете со инсулинска замена и менаџмент според локалните водичи
Кортикостероди	–	–	Третирајте со иницијална доза на интравенски methylprednisolone 1-2 mg/kg дневно по што следува орален prednisone 1-2 mg/kg еднаш дневно, кога ќе се подобрат симптомите	–
Следење	Проверувајте еднаш неделно	Проверувајте еднаш неделно	Проверувајте на секои 1-3 дена	Откако хипергликемијата или DKA ќе се решат, повторно проверете го секој циклус со гликоза во крвта по случаен избор и според локалните упатства за справување со дијабетес
	Доколку се подобри: Повторно почнете со Tecentriq® кога симптомите се контролираат со замена на тироидната жлезда и нивоата на TSH се намалуваат	**Доколку се подобри**: Повторно почнете со Tecentriq® кога симптомите се контролираат со **антитироиден лек**	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец; Третманот повторно може да почне ако настанот се подобрил до ≤ степен 1 за време од 12 недели и дозата на кортикостероидите е намалена на еквивалент од ≤ 10 mg орален prednisone дневно и пациентот е стабилен на заместителна терапија (доколку е потребно).	**Доколку се подобри и нивото на гликоза е стабилно на инсулинска замена:** Повторно почнете со Tecentriq®
	Доколку нема подобрување или се влошува: Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq® и упатете го пациентот кај ендокринолог за дополнителна грижа.	**Доколку нема подобрување или се влошува: Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq® и упатете го пациентот кај ендокринолог за дополнителна грижа.**	**Доколку се влоши или се јави симптоматска инсуфициенција на надбубрежните жлезди: Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq® и упатете го пациентот кај ендокринолог за дополнителна грижа.**	**Доколку нема подобрување или се влошува и покрај соодветното справување на дијабетес: Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq® и упатете го пациентот кај ендокринолог за дополнителна грижа.**

DKA: дијабетична кетоацидоза; TSH: тироиден стимулирачки хормон; T3: тријодитиронин; T4: тироксин.

	Хипофизитис (пан-хипопитуитаризам) **Степен 2-3** (G2: Умерено; индицирана е минимална интервенција; или ограничување на соодветната инструментална активност од секојдневниот живот; G3: Тешка или медицински значајна, но не веднаш опасна по живот; индицирана е хоспитализација или пролонгирање на хоспитализацијата; попреченост; или ограничена грижа за себе си - активности од секојдневниот живот)	**Хипофизитис (пан-хипопитуитаризам)** **Степен 4** (G4: Наведени се живото-загрозувачки последици или итна интервенција)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција и мониторинг	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®; упатете го пациентот кај ендокринолог; да се следи нивото на хипофизните хормони и функцијата на хипофизата; по потреба иницирајте хормон заместителна терапија; хипофизна слика со MRI**	**Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq®; упатете го пациентот кај ендокринолог; да се следи нивото на хипофизните хормони и функцијата на хипофизата; иницирајте хормон заместителна терапија; хипофизна слика со MRI**
Кортикостероиди	Третирајте со интравенски стероиди (methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) и преминете кон орални кортикостероиди (prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) по подобрување	Третирајте со интравенски стероиди (methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) и преминете кон орални кортикостероиди (prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) по подобрување
Следење	Проверувајте на секои 1-3 дена	Проверувајте секој ден
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец; Лекувањето може повторно да започне ако настаните се ≤ Степен 1 за време од 12 недели и дозата на кортикостероидите се намали до ≤ 10 mg орален prednisone и пациентот е стабилен и е на заместителна терапија (доколку е потребно).	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец
	Доколку се влоши или повторно се јави: Третирајте како степен 4	**Доколку нема подобрување или се влошува:** Земете предвидза додавање на дополнителни имуносупресивни лекови и упатете го пациентот на ендокринолог за дополнителна грижа.

Имунолошки менингоенцефалитис

- Менингоенцефалитис бил забележан при лекувањето со Tecentriq®
- Следете ги пациентите за знаци и симптоми на менингитис или енцефалитис (видете подолу)

Менингоенцефалитис

Знаци и симптоми

- Главоболка
- Промени во менталниот статус, збунетост, променливо или депресивно ниво на свесност
- Фотофобија
- Напади
- Моторна или сензорна дисфункција
- Менингеална раздразливост, нухална ригидност

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 0,4% (13/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до менингоенцефалитис.

Справување на имунолошки менингоенцефалитис

	Имунолошки менингоенцефалитис
Tecentriq® третман и мониторинг	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®**; итна CT или MRI на мозокот, лумбална пункција; дневна клиничка евалуација (исклучете го метаболичкиот или електролитниот дисбаланс, инфективни етиологии, прогресија на малигнитет или паранеопластични синдроми)
Кортикостероиди	Третирајте со интравенски кортикостероиди (methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) по што следуваат орални кортикостероиди (prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно) по подобрување.
Следење	Проверувајте на секои 1-3 дена
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Намалувајте ја дозата на стероидите најмалку 1 месец.
	Доколку не се подобри по 48 часа или се влоши: Земете предвид додавање на дополнителен имуносупресивен лек и упатете го пациентот кај невролог за дополнителна грижа.

CT: компјутерска томографија; MRI: магнетна резонанца.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Имунолошки невропатии

- Мијастеничен синдром/ мијастенија гравис и Guillain-Barré синдром се забележани од лекувањето со Tecentriq®
- Следење на пациенти за знаци и симптоми за имунолошка невропатија (видете ја табелата подолу)

Моторни и сензорни нарушувања на нервите

Знаци и симптоми

- Мускулна слабост (вклучително и окуларни мускули)
- Исцрпеност
- Тешкотии при голтање
- Парестезија или променета сензација
- Растечка или прогресивна парализа
- Слабост на респираторните мускули
- Менингеална раздразливост, нухална ригидност

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 0,2% (5/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до невропатии, вклучително Guillain-Barré синдром и демиелинизирачка полиневропатија. Мијастенија гравис се случила кај <0,1% (1/3178)) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq®.

Справување со имунолошки невропатии

	Мијастенија Гравис, Мијастеничен синдром, Guillain-Barré синдром (Пациентите треба да се испитаат за тимома и присуство на паранеопластични синдроми кои може да се присутни со моторни и сензорни нервни нарушувања)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција и мониторинг	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®; лекувајте по институционалните водичи;** невролошка проценка, тестирање на пулмонална функција, автоантитела, лумбална пункција, едрофониум тест, нервна стимулација, електромиографија, како што е соодветно. Размислете за упатување на невролог.
Кортикостероиди	**Според институционалните упатства за Мијастенија Гравис и Guillain-Barré синдром.** Треба да се размисли за третман со системски кортикостероиди (во доза од 1 до 2mg /kg/ден на prednisone или еквивалент).
Следење	Проверувајте на дневно ниво
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец (ако е започнато со кортикостероиди)
	Доколку не се подобри до 48 часа: Размислете за додавање на дополнителни имуносупресивни лекови и упатете го пациентот кај невролог за дополнителна грижа.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Имунолошки панкреатитис

- Случаи на имунолошки панкреатитис и зголемено ниво на серумска амилаза и липаза, се забележани од лекувањето со Tecentriq®
- Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми кои укажуваат на акутен панкреатитис

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 0,6% (18/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до панкреатитис и покачување на серумската амилаза и липаза.

Справување со имунолошки панкреатитис

Степен според NCI CTCAE v4 класификација	**Покачување на амилаза или липаза степен 3-4** (G3: амилаза/липаза >2,0-5,0x ГГН; G4: амилаза/липаза >5,0x ГГН)	**Панкреатитис степен 2 или 3** (G2: покачување на ензимите или само радиолошки наоди; G3: тешка болка; повраќање)	**Панкреатитис степен 4** (Живото-загрозувачки последици; укажана е итна интервенција)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®**; Дневно следење на амилаза/липаза	**Да се задржи лекувањето со Tecentriq®**; Дневно следење на амилаза/липаза и клиничка состојба **Медицинско справување со панкреатитис**	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®**; Дневно следење на амилаза/липаза и клиничката состојба **Агресивно медицинско справување со панкреатитис**
Кортикостероиди	Дневно давање на интравенски methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек и преминете кон 1-2 mg/kg орален prednisone или еквивалентен лек еднаш дневно (откако симптомите ќе се подобрат)	Дневно давање на интравенски methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек и преминете кон 1-2 mg/kg орален prednisone или еквивалентен лек еднаш дневно (откако симптомите ќе се подобрат)	Дневно давање на интравенски methylprednisolone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек и преминете кон 1-2 mg/kg орален prednisone или еквивалентен лек еднаш дневно (откако симптомите ќе се подобрат)
Следење	Проверувајте на секои 1-3 дена	Проверувајте на секои 1-3 дена	Проверувајте секој ден
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Лекувањето со Tecentriq® може повторно да започне кога нивото на серумска амилаза и липаза се подобруваат до степен 0 или степен 1 за време од 12 недели и дозата на кортикостероиди е намалена на ≤ 10 mg орален prednisone или еквивалентен лек дневно.	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Лекувањето со Tecentriq® може повторно да започне кога нивото на серумска амилаза и липаза се подобруваат до степен 0 или степен 1 за време од 12 недели, или симптомите на панкреатитис се подобриле, и дозата на кортикостероиди е намалена на ≤ 10 mg орален prednisone или еквивалентен лек дневно.	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец
	Доколку повторно се јави: Третирајте како покачувања од степен 3 или 4, освен ако нема знаци/симптоми на панкреатитис	**Доколку повторно се јави: Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq® и упатете го пациентот кај гастроентеролог за дополнителна грижа.**	**Доколку состојбата се влоши: Земете предвид дополнителни имуносупресивни лекови и упатете го пациентот кај гастроентеролог за дополнителна грижа.**

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Имунолошки миокардитис

- Случаи на имунолошки миокардитис, се забележани од третманот со Tecentriq®
- Пациентите треба внимателно да се следат за знаци и симптоми кои укажуваат на акутен миокардитис

Имунолошки миокардитис

Знаци и симптоми

- Недостаток на воздух
- Намалена толеранција кон вежбање
- Исцрпеност
- Болка во градите
- Отекување на глуждовите или нозете
- Неправилен срцев ритам
- Несвестица

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај <0,1% (2/8,000) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® во клинички студии за различни типови на тумор дошло до миокардитис.

Справување со имунолошки миокардитис

Степен според NCI CTCAE v4 класификација	**Миокардитис степен 1** Асимптоматски со лабораториски (пр. БНП [Б Натриуретичен пептид]) или абнормалности на срцевите слики	**Миокардитис степен 2** Симптоми со блага до умерена активност или напор	**Миокардитис степен 3 или 4** G3: Тешки симптоми при мирување или со минимална активност или напор; индицирана интервенција G4: Живото-загрозувачки последици; индицирана е итна интервенција (на пример, континуирана интравенска терапија или механичка хемодинамска поддршка)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција и мониторинг	Упатете го пациентот кај кардиолог; започнете со третман според институционалните водичи	**Задржете го лекувањето Tecentriq®**; упатете го пациентот кај кардиолог, дневно следете ја клиничката состојба **Медицинско справување со миокардитис**	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®**; упатете го пациентот кај кардиолог, дневно следете ја клиничката состојба **Агресивно медицинско справување со миокардитис**
Кортикостероиди		Methylprednisolone 1-2 mg/kg интравенски еднаш дневно или еквивалентен лек и	Methylprednisolone 1-2 mg/kg интравенски еднаш дневно или еквивалентен лек и

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

		преминете кон 1-2 mg/kg орален prednisone или еквивалентен лек еднаш дневно (откако ќе се подобрат симптомите)	преминете кон 1-2 mg/kg орален prednisone или еквивалентен лек еднаш дневно (откако ќе се подобрат симптомите)
Следење		Проверувајте на секои 1-3 дена	Проверувајте секој ден
		Доколку се подобри до ≤ степен 1: Лекувањето со Tecentriq® може повторно да започне кога миокардитисот ќе се подобри до степен 0 или степен 1 за време од 12 недели, или симптомите на миокардитис ќе се разрешат, и дозата на кортикостероиди ќе се намали на ≤ 10 mg орален prednisone или еквивалентен лек дневно.	**Доколку се подобри до ≤ степен 1**: Намалувајте ја дозата на кортикостероиди најмалку 1 месец
		Доколку се јави повторно: Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq® и упатете го пациентот кај кардиолог за дополнителна грижа.	**Доколку се влоши: Размислете за дополнителни имуносупресивни лекови и упатете го пациентот кај кардиолог за дополнителна грижа.**

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Имунолошки нефритис

- Нефритис бил забележан при лекувањето со Tecentriq®
- Најчеста презентација е асимптоматско зголемување на нивото на серумскиот креатинин во отсуство на алтернативни етиологии (на пр., преренални и постренални причини и истовремено примање на лекови)
- Следете ги пациентите за знаци и симптоми (видете подолу)
- Пациентите треба да се следат за промени во реналната функција

Нефритис

Знаци и симптоми

- Зголемување на серумски креатинин
- Намалено количество на урина
- Промени во изгледот на урината, вклучително крв во урина
- Задржување на течности (пр. отекување во екстремитети или лице)
- Хипертензија
- Намален апетит

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај <0,1% (3/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до нефритис.

Справување со имунолошки нефритис

NCI CTCAE v5	**Нефритис степен 2** (Серумски креатинин >1,5 – 3,0 x основна линија; >1,5 – 3,0 x ГГН)	**Нефритис степен 3-4** G3: (Серумски креатинин >3,0 x основна линија; >3,0 – 6,0 x ГГН) G4: (Серумски креатинин >6,0 x ГГН)
Tecentriq® лекување и следење	**Задржете го лекувањето со Tecentriq®; следете ја функцијата на бубрезите, вклучувајќи креатинин, внимателно до резолуција; упатете го пациентот на нефролог**	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®; на дневно ниво до резолуција следете ја функцијата на бубрезите, вклучувајќи нивото на креатинин; упатете го пациентот на нефролог и земете предвид ренална биопсија**
Кортикостероиди	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно
Следење	Проверувајте ги знаците и симптомите на секои 2-3 дена	Секојдневно проверувајте ги знаците и симптомите
	Ако се подобри до ≤ Степен 1: Постепено намалувајте ја дозата на кортикостероиди во период од најмалку 1 месец; Лекувањето со Tecentriq® може да продолжи ако дојде до подобрување на ≤ степен 1 во рок од 12 недели, а кортикостероидите се намалени до еквивалент на орален prednisone 10 mg дневно или помалку.	**Ако се подобри до ≤ Степен 1**: Постепено намалувајте ја дозата на кортикостероиди во период од најмалку 1 месец
	Доколку не се подобри, влоши или повторно се јави: Лекувајте како степен 3/4	**Ако не се подобри по 48 часа**: Земете предвид додавање на дополнителни имуносупресивни лекови.

ГГН: горна граница на нормала

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Имунолошки миозитис

- Миозитис бил забележан при лекувањето со Tecentriq®
- Миозитис или воспалителни миопатии се група на нарушувања кои ја делат заедничката карактеристика на воспалителна мускулна повреда
- Симптомите може да вклучуваат мускулна слабост и/или болка, осип на кожата (кај дерматомиозитис), урина со темно кафеава или црвеникава боја, гадење и повраќање
- Почетната дијагноза е базирана на клиничка (мускулна слабост, мускулна болка, осип на кожата кај дерматомиозитис), биохемиска (покачување на серумскиот креатин киназа) и имицинг метода (електромиографија/ МРИ) и се потврдува со мускулна биопсија
- Следете ги пациентите за знаци и симптоми опишани погоре

Исклучете ги инфекциите и други етиологии поврзани со болеста

Кај 0,4% (12/3178) од пациентите кои биле лекувани со Tecentriq® дошло до миозитис.

Справување со имунолошки миозитис

NCI CTCAE v5	**Миозитис степен 2-3** G2: Умерена болка поврзана со слабост; болка која ги ограничува инструменталните активности на секојдневниот живот (ADL) G3: Болка поврзана со сериозна слабост, ограничена нега на ADL	**Рекурентен миозитис степен 4 или 3** G3: Болка поврзана со сериозна слабост; ограничена нега на ADL G3: Живото-загрозувачки последици, потребна е итна интервенција
Tecentriq® лекување и мониторинг	Задржете го лекувањето со Tecentriq®; внимателно следете го нивото на серумска креатинин киназа до резолуција; упатете го пациентот на ревматолог или невролог. **Медицинско управување на миозитис.**	Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq® во случај на степен 3-4 рекурентен миозитис; следете го нивото на серумска креатинин киназа, секојдневно до резолуција; упатете го пациентот на ревматолог или невролог. Може да биде потребна респираторна поддршка за тешки случаи. **Агресивно медицинско управување на миозитис.**
Кортикостероиди	Prednisone 1-2 mg/kg или еквивалентен лек еднаш дневно	Ако сериозно се компромитирани (на пр., срцеви или респираторни симптоми, кои сериозно ја ограничуваат мобилноста), иницирајте кортикостероиди еквивалентни на 1-2 mg /kg/ден IV methylprednisolone или болус со повисока доза. По подобрување, претворете го во prednisone 1-2 mg / kg или еквивалент на ден.
Следење	Секојдневно проверувајте ги знаците и симптомите на секои 2-3 дена	Секојдневно проверувајте ги знаците и симптомите
	Ако се подобри до ≤ Степен 1: Постепено намалувајте ја дозата на кортикостероиди во период од најмалку 1 месец; Лекувањето со Tecentriq® може да продолжи ако настане подобрување на ≤ степен 1 во рок од 12 недели, а кортикостероидите се намалени до еквивалент на орален prednisone 10 mg дневно или помалку.	**Ако се подобри до ≤ Степен 1**: Постепено намалувајте ја дозата на кортикостероиди во период од најмалку 1 месец.
	Доколку не се подобри, влоши или повторно се јави: Лекувајте како степен 3/4	**Ако не се подобри по 48 часа**: Размислете за додавање на дополнителни имуносупресивни лекови.

Реакција на инфузија (IRR)

Степен според NCI CTCAE v4 класификација	**IRR степен 2** (Инфузиониот прекин е индициран, но веднаш реагира на симптоматски третман)	**IRR степен 3-4** G3: (Продолжен; повторување на симптомите по првичното подобрување; индицирана е хоспитализација) G4: (Живото-загрозувачки последици; индицирана е итна интервенција)
Tecentriq® третман/ друга терапевтска опција	**Намалете ја стапката на инфузијата или прекинете ја инфузијата со Tecentriq®;** **Агресивен симптоматски третман**	**Стопирајте ја инфузијата со Tecentriq®;** **Агресивно медицинско справување кое може да вклучи орален или интравенски антихистаминик, антипиретик, епинефрин, глукокортикоид, бронходилататор и кислород**
Мониторинг (акутни настани)	Според локалниот IRR протокол на инфузискиот центар	Според локалниот IRR протокол на инфузискиот центар ; Преглед во ургентен центар или во болница
Кортикостероиди	–	Според локалното медицинско справување со IRR
Следење	Повторно проценете според локалните протоколи на инфузиониот центар и на крајот на инфузијата	Преглед во ургентен центар или во болница
	Доколку се подобри до ≤ степен 1: Стаката на инфузијата при повторно започнување треба да биде половина од стапката на инфузијата која била на почетокот при појава на настанот; При вториот циклус, земете предвид администрација на орална премедикација со антихистаминик и антипиретик	**Трајно прекинете го лекувањето со Tecentriq®**
	Доколку нема подобрување, влошување или повторна појава: Третирајте како степен 3/4	–

IRR: реакции поврзани со инфузијата

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани рекации предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните рекации се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот.

Во случај на сомневање на несакан настан пријавете го до:
Оддел за безбедност на лекови
РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје
Адреса: ул. св. Кирил и Методиј бр. 7 кат 2
Тел: 02 3103 500
e-mail: macedonia.drugsafety@roche.com

Алтернативно секое сомневање за несакан настан пријавете го до:
Национален центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства на РМ (МАЛМЕД)
Адреса: ул. св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1
Тел: 02 5112 394
или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/
e-mail: farmakovigilanca@malmed.gov.mk

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *