

Vodič za zdravstvene radnike s važnim sigurnosnim informacijama za minimizaciju rizika od imunološki uzrokovanih nuspojava kod primjene lijeka Tecentriq[®] (atezolizumab)▼

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Tecentriq[®] (atezolizumab) u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.cinmed.me.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMALIZACIJU

Indikacije

Za odobrene indikacije lijeka Tecentriq® pogledajte priloženi Sažetak opisa svojstava lijeka.

Važne sigurnosne informacije

Ovaj je vodič namijenjen kao izvor informacija o zbrinjavanju određenih važnih utvrđenih rizika kod primjene lijeka Tecentriq®. Rizici uključuju imunološki uzrokovan pneumonitis, hepatitis, kolitis, hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, hipofizitis, šećernu bolest tipa 1, mijastenički sindrom/miasteniju gravis, Guillain-Barréov sindrom, meningoencefalitis, pankreatitis, miokarditis, miozitis, nefritis i reakcije na infuziju.

Zdravstveni radnici moraju svim bolesnicima koji se liječe lijekom Tecentriq® dati Karticu s upozorenjima za bolesnika kako bi ih educirali o simptomima imunološki uzrokovanih reakcija i upozorili ih da takve simptome moraju odmah prijaviti nadležnom liječniku. Nadležni liječnici također trebaju savjetovati bolesnicima da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji će ih možda liječiti.

Za primjerke Kartice s upozorenjima za bolesnika obratite se kompaniji Hoffmann – La Roche Ltd, Cetinjska 11, 81000 Podgorica, Tel. +382-20-241-823.

Što je Tecentriq®?	4
Česte nuspojave	4
Prepoznavanje i zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava povezanih s liječenjem	4
Imunološki uzrokovan pneumonitis	6
Imunološki uzrokovan hepatitis	7
Imunološki uzrokovan kolitis.....	8
Imunološki uzrokovane endokrinopatije	9
Imunološki uzrokovan meningoencefalitis	12
Imunološki uzrokovane neuropatije	13
Imunološki uzrokovan pankreatitis	14
Imunološki uzrokovan miokarditis.....	15
Imunološki uzrokovan nefritis	17
Imunološki uzrokovan miozitis.....	17
Reakcije na infuziju	19

Što je Tecentriq®?

Vezivanje PD-L1 za receptore PD-1 i B7.1 na T-stanicama potiskuje aktivnost citotoksičnih T-stanica inhibicijom proliferacije T-stanica i proizvodnje citokina. PD-L1 može se eksprimirati na tumorskim stanicama i imunskim stanicama koje infiltriraju tumor te može pridonijeti inhibiciji imunog odgovora na tumor u mikrookruženju.

Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo imunoglobulin G1 (IgG1) proizvedeno Fc-inženjeringom, koje se vezuje izravno za PD-L1 i blokira interakciju s receptorima PD-1 i B7.1 te tako prekida inhibiciju imunog odgovora posredovanu kompleksom PD-L1/PD-1, što uključuje reaktivaciju imunog odgovora na tumor.

Česte nuspojave

Sigurnosni profil lijeka Tecentriq® u monoterapiji ocijenjen je na temelju objedinjenih podataka prikupljenih u 3178 bolesnika s različitim vrstama tumora. U toj su populaciji bolesnika najčešće nuspojave (> 10%) bile umor (35,9%), smanjen tek (25,5%), mučnina (23,5%), kašalj (20,8%), dispneja (20,5%), pireksija (20,1%), proljev (19,7%), osip (19,5%), bol u leđima (15,3%), povraćanje (15,1%), astenija (14,5%), artralgijska (13,9%), mišićno-koštana bol (13,1%), pruritus (12,6%) i infekcija mokraćnih putova (11,6%). Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (1. ili 2. stupnja).

Prepoznavanje i zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava povezanih s liječenjem

Tecentriq® se povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama

- Rano prepoznavanje i pravovremena intervencija mogu pridonijeti smanjenju težine i trajanja imunološki uzrokovanih nuspojava.
- Treba razmotriti i druge etiologije nuspojava.

Ako se sumnja na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je provesti detaljnu procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave:

- Treba odgoditi primjenu lijeka Tecentriq® i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od najmanje mjesec dana.
 - Brzo smanjivanje doze može dovesti do pogoršanja nuspojave
- Može se razmotriti ponovno uvođenje lijeka Tecentriq® ako se unutar 12 tjedana nakon nastupa nuspojave događaj poboljša do ≤ 1. stupnja i ostane na toj težini, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan.
- Liječenje lijekom Tecentriq® mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje toksičnosti ≥ 3. stupnja koja se ponovno javi te u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom
- Prema ograničenim podacima iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u kojih se imunološki uzrokovane nuspojave nisu mogle kontrolirati primjenom kortikosteroida, može se razmotriti primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Ako se za liječenje imunološki uzrokovane nuspojave primjenjuje imunosupresija kortikosteroidima, nakon poboljšanja nuspojave potrebno je prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od najmanje mjesec dana

- Brzo smanjivanje doze može dovesti do pogoršanja nuspojave

Ako unatoč primjeni kortikosteroida dođe do pogoršanja nuspojave ili se ona ne poboljša, treba dodati imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide.

Liječenje lijekom Tecentriq® ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida¹ ili druge imunosupresive.

Primjenu lijeka Tecentriq® treba trajno prekinuti i u slučaju imunološki uzrokovanih nuspojava koje ustraju unatoč prilagodbi terapije (opisanoj u ovom vodiču) ili ako se doza kortikosteroida ne može smanjiti na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan unutar 12 tjedana od dana nastupa nuspojave. Pročitajte sljedeći dio za detaljne informacije o pojedinačnim imunološki uzrokovanim nuspojavama i preporukama za njihovo zbrinjavanje.

¹ *Imunosupresivne doze kortikosteroida definiraju se kao > 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan peroralno.*

Imunološki uzrokovan pneumonitis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa (vidjeti u nastavku)

Pneumonitis

Znakovi i simptomi

- otežano disanje ili kašalj
- radiološke promjene (npr. fokalna zasjenjenja nalik na mliječno staklo, mrljasti infiltrati)
- dispneja
- hipoksija

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću

Pneumonitis se javio u 2,7% (87/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog pneumonitisa

Verzija 4 NCI CTCAE kriterija	Pneumonitis 2. stupnja (simptomatski; indicirana je medicinska intervencija; pogoršanje u odnosu na početne vrijednosti)	Pneumonitis 3. – 4. stupnja (teški simptomi; indicirana je primjena O ₂ . 4. stupanj; opasan po život; indicirana je hitna intervencija)
Liječenje lijekom Tecentriq® i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; svakodnevno praćenje; razmotriti bronhoskopiju i biopsiju pluća te uputiti bolesnika specijalistu za respiratorne bolesti	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; svakodnevno praćenje; razmotriti bronhoskopiju i biopsiju pluća
Kortikosteroidi	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan
Kontrola	Ocjenjivati znakove i simptome svakih 1-2 tjedna	Ocjenjivati znakove i simptome svakih 3-5 dana
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan.	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 3./4. stupnja	Ako nema poboljšanja nakon 48 sati: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva.

Imunološki uzrokovan hepatitis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su slučajevi hepatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa (vidjeti u nastavku)
- Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina treba kontrolirati prije početka liječenja lijekom Tecentriq®, povremeno tijekom liječenja i kada je indicirano na temelju kliničke procjene

Hepatitis

Znakovi i simptomi

- povišene vrijednosti transaminaza
- povišene vrijednosti ukupnog bilirubina
- žutica
- bol u desnoj strani abdomena
- umor

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću

Hepatitis se javio u 2,0% (62/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog hepatitisa

Verzija 4 NCI CTCAE kriterija	Hepatitis 2. stupnja (AST/ALT > 3,0-5,0 x GGN ili bilirubin > 1,5-3,0 x GGN)	Hepatitis 3. – 4. stupnja (3. stupanj: AST/ALT > 5,0-20,0 x GGN ili bilirubin > 3,0-10,0 x GGN; 4. stupanj: AST/ALT > 20,0x GGN ili bilirubin > 10,0 x GGN)
Liječenje lijekom Tecentriq® i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq® ako potraje > 5-7 dana; ponavljati testove jetrene funkcije svakih 1-3 dana; napraviti ultrazvuk ili CT snimanje i uputiti bolesnika gastroenterologu	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®, svakodnevno provoditi testove jetrene funkcije; razmotriti biopsiju jetre i uputiti bolesnika gastroenterologu
Kortikosteroidi	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan, ako se odgodi primjena lijeka Tecentriq®	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan
Kontrola	Ponavljati testove jetrene funkcije svakih 1-2 tjedna	Ponavljati testove jetrene funkcije svakih 3-5 dana
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 3./4. stupnja	Ako nema poboljšanja nakon 48 sati: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva

ALT: alanin aminotransaminaza; AST: aspartat aminotransaminaza; CT: računalna tomografija; GGN: gornja granica normale.

Imunološki uzrokovan kolitis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećen je kolitis
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave proljeva i dodatnih znakova kolitisa (vidjeti u nastavku)

Kolitis

Znakovi i simptomi

- vodenaste ili meke stolice; učestalije pražnjenje crijeva
- bol u abdomenu
- sluz ili krv u stolici

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću

Kolitis se javio u 1,1% (34/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog kolitisa

Verzija 4 NCI CTCAE kriterija	Proljev / kolitis 2. stupnja (povećanje za 4-6 stolica na dan ili umjereno povećanje sadržaja koji se izlučuje kroz stomu u odnosu na početnu vrijednost); ili bol u abdomenu, sluz ili krv u stolici	Proljev / kolitis 3. stupnja (povećanje za ≥ 7 stolica na dan ili znatno povećanje sadržaja koji se izlučuje kroz stomu u odnosu na početnu vrijednost, inkontinencija, ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi, indicirana je hospitalizacija); ili jaka bol u abdomenu; peritonejski znakovi	Proljev / kolitis 4. stupnja (posljedice opasne po život; indicirana je hitna intervencija)
Liječenje lijekom Tecentriq® / druga terapija i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; simptomatsko liječenje; praćenje svaka 2-3 dana	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; simptomatsko liječenje; svakodnevno praćenje	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; simptomatsko liječenje; svakodnevno praćenje; razmotriti endoskopiju uz biopsiju
Kortikosteroidi	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan ako simptomi potraju > 5 dana ili se ponovno pojave	Liječiti i.v. steroidima (1-2 mg/kg metilprednizolona ili ekvivalenta na dan) i prijeći na oralne kortikosteroide (1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan) nakon poboljšanja	Liječiti i.v. steroidima (1-2 mg/kg metilprednizolona ili ekvivalenta na dan) i prijeći na oralne kortikosteroide (1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan) nakon poboljšanja
Kontrola	Ocjenjivati svaki tjedan	Ocjenjivati svakih 3-5 dana	Ocjenjivati svakih 1-3 dana
	Ako se događaj poboljša do $\leq 1.$ stupnja: Prekinuti primjenu steroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti ako se događaj poboljša do $\leq 1.$ stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan.	Ako se događaj poboljša do $\leq 1.$ stupnja: Prekinuti primjenu steroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti ako se događaj poboljša do $\leq 1.$ stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan.	Ako se događaj poboljša do $\leq 1.$ stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 3. ili 4. stupnja	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 4. stupnja	Ako nema poboljšanja nakon 48 sati: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva i uputiti bolesnika gastroenterologu radi dodatnog liječenja.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, šećernu bolest tipa 1 (uključujući dijabetičku ketoacidozu) i hipofizitis.
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija (vidjeti u nastavku) te promjena u funkciji štitnjače i regulaciji glikemije (na početku liječenja, povremeno tijekom liječenja i prema potrebi na temelju kliničke procjene). Treba razmotriti odgovarajuće liječenje bolesnika koji na početku liječenja imaju odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače. Asimptomatski bolesnici s odstupanjima u nalazima testova funkcije štitnjače mogu primiti atezolizumab.
- Za potvrdu hiperglikemije treba odrediti vrijednosti glukoze i ketona u krvi i mokraći te vrijednosti glukoze natašte.
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovane šećerne bolesti, uključujući dijabetičku ketoacidozu.
- Određivanje vrijednosti hormona hipofize, funkcijski testovi i oslikavanje mozga magnetskom rezonancijom (uz detaljno oslikavanje hipofize) mogu pridonijeti razlikovanju primarne insuficijencije hipofize od primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde.

Endokrinopatije

Znakovi i simptomi

- umor
- glavobolja
- promjena mentalnog statusa
- nepodnošenje vrućine ili hladnoće
- tahikardija ili bradikardija
- neuobičajen obrazac pražnjenja crijeva
- promjena tjelesne težine
- poliurija / polidipsija
- zamagljen vid

Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove i simptome endokrinopatija treba konzervativno smatrati imunološki uzrokovanim.

Hipotireoza se javila u 5,2% (164/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®. Hipertireoza se javila u 0,9% (30/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde javila se u 0,4% (12/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®. Šećerna bolest javila se u 0,3% (11/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®. Hipofizitis se javio u < 0,1% (2/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanih endokrinopatija

	Simptomatska hipotireoza	Simptomatska hipertireoza	Simptomatska insuficijencija nadbubrežne žlijezde (U bolesnika s neobjašnjivim simptomima treba provesti procjenu kako bi se utvrdilo imaju li endokrinopatiju hipofize ili nadbubrežne žlijezde)	Hiperglikemija (3. – 4. stupnja) ili dijabetička ketoacidoza (3. stupanj: vrijednost glukoze natašte > 250-500 mg/dl ili > 13,9-27,8 mmol/l; indicirana je hospitalizacija; 4. stupanj: vrijednost glukoze natašte > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l, uz posljedice opasne po život)
Liječenje lijekom Tecentriq® / druga terapija i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; prema potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače; odrediti razinu TSH-a i ponavljati kliničku procjenu svakih 3-5 dana	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®, uvesti simptomatsku terapiju, uključujući antitireoidni lijek po potrebi; odrediti razinu TSH-a i nevezanog T3/T4 svakih 3-5 dana	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; po potrebi uvesti fiziološku nadomjesnu terapiju kortikosteroidima i mineralokortikoidima ili hormonsku nadomjesnu terapiju; razine TSH-a i prolaktina te jutarnje razine kortizola mogu pomoći razlikovati primarnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde od primarnog procesa hipofize; razmotriti odgovarajuće oslikavanje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; potvrditi razinu glukoze natašte, C-peptida i protutijela na inzulin; izmjeriti plinove u arterijskoj krvi radi određivanja metaboličkog statusa; razmotriti upućivanje endokrinologu Uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju i liječenje u skladu s lokalnim smjernicama
Kortikosteroidi	–	–	Liječiti i.v. metilprednizonomom u početnoj dozi od 1-2 mg/kg, a nakon poboljšanja simptoma uvesti oralni prednizon u dozi od 1-2 mg/kg na dan	–
Kontrola	Ocjenjivati svaki tjedan	Ocjenjivati svaki tjedan	Ocjenjivati svakih 1-3 dana	Nakon što se hiperglikemija ili DKA povuku, ponavljati ocjenu u svakom ciklusu nasumičnim određivanjem razine glukoze u krvi, u skladu s lokalnim smjernicama za liječenje šećerne bolesti
	Ako se događaj poboljša: Ponovno uvesti Tecentriq® kada se simptomi stave pod kontrolu nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače, a vrijednosti TSH-a počnu padati	Ako se događaj poboljša: Ponovno uvesti Tecentriq® kada se simptomi stave pod kontrolu antitireoidnim lijekom.	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je potrebno).	Ako se događaj poboljša, a razine glukoze stabiliziraju inzulinskom nadomjesnom terapijom: Ponovno uvesti Tecentriq®
	Ako nema poboljšanja ili dođe do pogoršanja: Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® i uputiti bolesnika endokrinologu radi dodatnog liječenja.	Ako nema poboljšanja ili dođe do pogoršanja: Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® i uputiti bolesnika endokrinologu radi dodatnog liječenja.	Ako dođe do pogoršanja ili ponovnog nastupa insuficijencije nadbubrežne žlijezde: Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® i uputiti bolesnika endokrinologu radi dodatnog liječenja.	Ako nema poboljšanja ili dođe do pogoršanja unatoč odgovarajućem liječenju šećerne bolesti: Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® i uputiti bolesnika endokrinologu radi dodatnog liječenja.

DKA: dijabetička ketoacidoza; TSH: hormon koji stimulira štitnjaču; T3: trijodtironin; T4: tiroksin.

	Hipofizitis (panhipopituitarizam) 2. – 3. stupnja (2. stupanj: umjeren; indicirana je minimalna intervencija; ili ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob; 3. stupanj: težak ili medicinski značajan hipofizitis koji ne predstavlja neposrednu opasnost po život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ili ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi)	Hipofizitis (panhipopituitarizam) 4. stupnja (4. stupanj: po život opasne posljedice ili indicirana hitna intervencija)
Liječenje lijekom Tecentriq® / druga terapija i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; uputiti bolesnika endokrinologu; pratiti razine hormona hipofize i funkciju hipofize; prema potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju; oslikavanje hipofize MR	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; uputiti bolesnika endokrinologu; pratiti razine hormona hipofize i funkciju hipofize; uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju; MR oslikavanje hipofize
Kortikosteroidi	Liječiti i.v. kortikosteroidima (1-2 mg/kg metilprednizolona ili ekvivalenta na dan), a nakon poboljšanja prijeći na oralne kortikosteroide (1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan)	Liječiti i.v. kortikosteroidima (1-2 mg/kg metilprednizolona ili ekvivalenta na dan), a nakon poboljšanja prijeći na oralne kortikosteroide (1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan)
Kontrola	Ocjenjivati svakih 1-3 dana	Ocjenjivati svakodnevno
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je potrebno).	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako dođe do pogoršanja ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 4. stupnja	Ako nema poboljšanja ili dođe do pogoršanja: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva i uputiti bolesnika endokrinologu radi dodatnog liječenja.

Imunološki uzrokovan meningoencefalitis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećen je meningoencefalitis
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma meningitisa ili encefalitisa (vidjeti u nastavku)

Meningoencefalitis

Znakovi i simptomi

- glavobolja
- promjena mentalnog statusa, smetenost, izmijenjena ili smanjena razina svijesti
- fotofobija
- napadaj
- poremećaj motoričke ili osjetilne funkcije
- iritabilnost moždanih ovojnica, ukočenost šije

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću

Meningoencefalitis se javio u 0,4% (13/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Liječenje imunološki uzrokovanog meningoencefalitisa

	Imunološki uzrokovan meningoencefalitis
Liječenje lijekom Tecentriq® i praćenje	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; hitno CT ili MR oslikavanje mozga, lumbalna punkcija; svakodnevna klinička procjena (isključiti metaboličku neravnotežu ili neravnotežu elektrolita, infektivne etiologije, progresiju zloćudne bolesti ili paraneoplastične sindrome)
Kortikosteroidi	Liječiti i.v. kortikosteroidima (1-2 mg/kg metilprednizolona ili ekvivalenta na dan), a nakon poboljšanja uvesti oralne kortikosteroide (1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan).
Kontrola	Ocjenjivati svakih 1-3 dana Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana. Ako nema poboljšanja nakon 48 sati ili ako dođe do pogoršanja: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva i uputiti bolesnika neurologu radi dodatnog liječenja.

CT: računalna tomografija; MR: magnetska rezonancija.

Imunološki uzrokovane neuropatije

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su mijastenički sindrom/miastenija gravis i Guillain-Barréov sindrom
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanih neuropatija (vidjeti u nastavku)

Poremećaji motoričkih i osjetilnih živaca

Znakovi i simptomi

- mišićna slabost (uključujući očne mišiće)
- sklonost umaranju
- otežano gutanje
- parestezija ili izmijenjeni osjeti
- uzlazna ili progresivna paraliza
- slabost dišnih mišića
- iritabilnost moždanih ovojnica, ukočenost šije

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću

Neuropatije, uključujući Guillain-Barréov sindrom i demijelinizirajuću polineuropatiju, javile su se u 0,2% (5/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®. Miastenija gravis javila se u < 0,1% (1/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Liječenje imunološki uzrokovanih neuropatija

	Miastenija gravis, mijastenički sindrom, Guillain-Barréov sindrom (Bolesnike treba ocijeniti kako bi se utvrdilo imaju li timom i paraneoplastične sindrome koji se mogu manifestirati poremećajima motoričkih i osjetnih živaca.)
Liječenje lijekom Tecentriq® / druga terapija i praćenje	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; liječiti u skladu sa smjernicama ustanove; neurološka procjena, testiranje plućne funkcije, autoprotutijela, lumbalna punkcija, testiranje edrofonijem, živčana stimulacija, elektromiografija, prema potrebi. Razmotriti upućivanje neurologu.
Kortikosteroidi	Prema smjernicama ustanove za liječenje miastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma. Treba razmotriti uvođenje sistemskih kortikosteroida (u dozi od 1 – 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan).
Kontrola	Ocjenjivati svakodnevno Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana (ako su bili uvedeni kortikosteroidi) Ako nema poboljšanja nakon 48 sati: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva i uputiti bolesnika neurologu radi dodatnog liječenja.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su slučajevi imunološki uzrokovanog pankreatitisa i povišenja serumskih vrijednosti amilaze i lipaze
- Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni pankreatitis
- Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

Pankreatitis te povišene vrijednosti amilaze i lipaze javili su se u 0,6% (18/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog pankreatitisa

Verzija 4 NCI CTCAE kriterija	Povišena vrijednost amilaze ili lipaze 3. - 4. stupnja (3. stupanj: razina amilaze/lipaze > 2,0-5,0 x GGN; 4. stupanj: razina amilaze/lipaze > 5,0 x GGN)	Pankreatitis 2. ili 3. stupnja (2. stupanj: povišene vrijednosti enzima ili samo radiološki nalazi; 3. stupanj: jaka bol; povraćanje)	Pankreatitis 4. stupnja (posljedice opasne po život; indicirana je hitna intervencija)
Liječenje lijekom Tecentriq® / druga terapija	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; Svakodnevno određivati razine amilaze/lipaze	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; Svakodnevno određivati razine amilaze/lipaze i pratiti kliničko stanje Medicinsko liječenje pankreatitisa	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; Svakodnevno određivati razine amilaze/lipaze i pratiti kliničko stanje Agresivno medicinsko liječenje pankreatitisa
Kortikosteroidi	1-2 mg/kg i.v. metilprednizolona ili ekvivalenta na dan, a zatim prijeći na 1-2 mg/kg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan (nakon poboljšanja simptoma)	1-2 mg/kg i.v. metilprednizolona ili ekvivalenta na dan, a zatim prijeći na 1-2 mg/kg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan (nakon poboljšanja simptoma)	1-2 mg/kg i.v. metilprednizolona ili ekvivalenta na dan, a zatim prijeći na 1-2 mg/kg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan (nakon poboljšanja simptoma)
Kontrola	Ocjenjivati svakih 1-3 dana	Ocjenjivati svakih 1-3 dana	Ocjenjivati svakodnevno
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan.	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan.	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako se događaj ponovi: Liječiti kao povišenje 3. ili 4. stupnja, osim u slučaju znakova/simptoma pankreatitisa	Ako se događaj ponovi: Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® i uputiti bolesnika gastroenterologu radi dodatnog liječenja.	Ako dođe do pogoršanja: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva i uputiti bolesnika gastroenterologu radi dodatnog liječenja.

Imunološki uzrokovan miokarditis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su slučajevi imunološki uzrokovanog miokarditisa
- Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni miokarditis

Znakovi i simptomi

- nedostatak zraka
- smanjena izdržljivost pri naporu
- sklonost umaranju
- bol u prsnom košu
- oticanje gležnjeva ili nogu
- nepravilni otkucaji srca
- nesvjestica

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

Miokarditis se javio u < 0,1% (2/8000) bolesnika koji su u sklopu kliničkih ispitivanja primali Tecentriq® za liječenje različitih vrsta tumora.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog miokarditisa

Verzija 4 NCI CTCAE kriterija	Miokarditis 1. stupnja Asimptomatski s odstupanjima u laboratorijskim nalazima (npr. u vrijednostima BNP-a [moždanog natriuretskog peptida]) ili u nalazima oslikavanja srca	Miokarditis 2. stupnja Simptomi uz blagu do umjerenu aktivnost ili napor	Miokarditis 3. ili 4. stupnja 3. stupanj: teški miokarditis sa simptomima u mirovanju ili uz minimalnu aktivnost ili napor; indicirana je medicinska intervencija 4. stupanj: posljedice opasne po život; indicirana je hitna intervencija (npr. kontinuirana intravenska terapija ili mehanička hemodinamička potpora)
Liječenje lijekom Tecentriq® / druga terapija i praćenje	Uputiti bolesnika kardiologu; uvesti liječenje u skladu sa smjernicama ustanove	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; uputiti bolesnika kardiologu; svakodnevno pratiti kliničko stanje Medicinsko liječenje miokarditisa	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; uputiti bolesnika kardiologu; svakodnevno pratiti kliničko stanje Agresivno medicinsko liječenje miokarditisa
Kortikosteroidi		1-2 mg/kg i.v. metilprednizolona ili ekvivalenta na dan, a zatim prijeći na 1-2 mg/kg oralnog prednizolona ili ekvivalenta na dan (nakon poboljšanja simptoma)	1-2 mg/kg i.v. metilprednizolona ili ekvivalenta na dan, a zatim prijeći na 1-2 mg/kg oralnog prednizolona ili ekvivalenta na dan (nakon poboljšanja simptoma)

Kontrola		Ocjenjivati svakih 1-3 dana	Ocjenjivati svakodnevno
		<p>Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti kada se miokarditis poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi miokarditisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan.</p>	<p>Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana</p>
		<p>Ako se događaj ponovi: Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® i uputiti bolesnika kardiologu radi dodatnog liječenja.</p>	<p>Ako dođe do pogoršanja: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva i uputiti bolesnika kardiologu radi dodatnog liječenja.</p>

Imunološki uzrokovan nefritis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su slučajevi nefritisa
- Najčešća je manifestacija asimptomatski porast razine kreatinina u serumu za koji ne postoji nijedna druga etiologija (npr. predbubrežni i postbubrežni uzroci te istodobno primijenjeni lijekovi)
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma navedenih u nastavku
- Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih promjena bubrežne funkcije

Nefritis

Znakovi i simptomi

- porast razine kreatinina u serumu
- smanjenje količine mokraće
- promjene u izgledu mokraće, uključujući krv u mokraći
- retencija tekućine (npr. oticanje ekstremiteta ili lica)
- hipertenzija
- gubitak teka

Treba isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

Nefritis se javio u < 0,1% (3/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog nefritisa

Verzija 5 NCI CTCAE kriterija	Nefritis 2. stupnja (kreatinin u serumu > 1,5 – 3,0 x iznad početne vrijednosti; > 1,5 – 3,0 x GGN)	Nefritis 3. – 4. stupnja (kreatinin u serumu > 3,0 x iznad početne vrijednosti; > 3,0 – 6,0 x GGN)
Liječenje lijekom Tecentriq® i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®; pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, uključujući razinu kreatinina, sve do povlačenja događaja; uputiti bolesnika specijalistu za bubrežne bolesti	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®; svakodnevno pratiti bubrežnu funkciju, uključujući razinu kreatinina, sve do povlačenja događaja; uputiti bolesnika specijalistu za bubrežne bolesti i razmotriti biopsiju bubrega
Kortikosteroidi	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan
Kontrola	Ocjenjivati znakove i simptome svaka 2-3 dana	Svakodnevno ocjenjivati znakove i simptome
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ekvivalent ≤ 10 mg oralnog prednizona na dan.	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 3./4. stupnja	Ako nema poboljšanja nakon 48 sati: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva.

GGN: gornja granica normale.

Imunološki uzrokovan miozitis

- Kod liječenja lijekom Tecentriq® primijećeni su slučajevi miozitisa
- Miozitis ili upalne miopatije skupina su poremećaja čije je zajedničko obilježje upalno oštećenje mišića
- Simptomi mogu uključivati mišićnu slabost i/ili bol, kožni osip (kod dermatomiozitisa), bol u zglobovima, malaksalost, poteškoće s disanjem i gutanjem
- Početna se dijagnoza temelji na kliničkim (mišićna slabost, bol u mišićima, kožni osip kod dermatomiozitisa) i biokemijskim značajkama (povišene serumske vrijednosti kreatin kinaze) te nalazima oslikavanja (elektromiografija/MR), a potvrđuje se mišićnom biopsijom
- Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave prethodno opisanih znakova i simptoma
Trebalo isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

Miozitis se javio u 0,4% (12/3178) bolesnika koji su primali Tecentriq®.

Zbrinjavanje imunološki uzrokovanog miozitisa

Verzija 5 NCI CTCAE kriterija	Miozitis 2. – 3. stupnja 2. stupanj: Umjeren bol praćena slabošću; bol koja ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života 3. stupanj: bol praćena izrazitom slabošću; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Miozitis 4. stupnja ili 3. stupnja koji se ponovi 3. stupanj: bol praćena izrazitom slabošću; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi 4. stupanj: posljedice opasne po život; indicirana je hitna intervencija
Liječenje lijekom Tecentriq® i praćenje	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq®, pažljivo pratiti serumske vrijednosti kreatin kinaze sve do povlačenja događaja; uputiti bolesnika reumatologu ili neurologu. Medicinsko liječenje miozitisa.	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq® kod 4. stupnja ili 3. stupnja koji se ponovi; svakodnevno pratiti serumske vrijednosti kreatin kinaze sve do povlačenja događaja; uputiti bolesnika reumatologu ili neurologu. U težim slučajevima može biti potrebna respiratorna potpora. Agresivno medicinsko liječenje miozitisa.
Kortikosteroidi	1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan	Ako je bolesnik teško kompromitiran (npr. srčani ili respiratorni simptomi koji teško ograničavaju pokretljivost), uvesti kortikosteroide u dozi ekvivalentnoj 1-2 mg/kg i.v. metilprednizolona na dan ili većoj bolusnoj dozi. Nakon poboljšanja prijeći na 1-2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan.
Kontrola	Ocjenjivati znakove i simptome svaka 2-3 dana	Svakodnevno ocjenjivati znakove i simptome
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana; liječenje lijekom Tecentriq® može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan.	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Prekinuti primjenu kortikosteroida postupnim smanjivanjem doze tijekom najmanje mjesec dana
	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 3./4. stupnja	Ako nema poboljšanja nakon 48 sati: Razmotriti uvođenje dodatnog imunosupresiva.

Reakcije na infuziju

Verzija 4 NCI CTCAE kriterija	Reakcija na infuziju 2. stupnja (indiciran je privremeni prekid infuzije, ali reakcija brzo odgovara na simptomatsko liječenje)	Reakcija na infuziju 3. - 4. stupnja 3. stupanj: (dugotrajna reakcija; ponovna pojava simptoma nakon početnog poboljšanja; indicirana je hospitalizacija) 4. stupanj: (posljedice opasne po život; indicirana je hitna intervencija)
Liječenje lijekom Tecentriq®/ druga terapija	Smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti infuziju lijeka Tecentriq®; Agresivno simptomatsko liječenje	Prekinuti infuziju lijeka Tecentriq®; Agresivno medicinsko liječenje, koje može uključivati oralni ili i.v. antihistaminik, antipiretik, epinefrin, glukokortikoide, bronhodilatatore i kisik
Praćenje (akutni događaj)	Prema protokolu za reakcije na infuziju lokalnog centra u kojem se primjenjuje infuzija	Prema protokolu za reakcije na infuziju lokalnog centra u kojem se primjenjuje infuzija; Ocijeniti bolesnikovo stanje u hitnoj službi ili u bolnici
Kortikosteroidi	–	U skladu s lokalnim smjernicama za zbrinjavanje reakcija na infuziju
Kontrola	Ponovno ocijeniti prema protokolu lokalnog centra u kojem se primjenjuje infuzija i na kraju infuzije	Ocijeniti bolesnikovo stanje u hitnoj službi ili u bolnici
	Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja: Brzina primjene u nastavku infuzije mora biti upola manja od one kojom se infuzija primjenjivala kad je nastupila reakcija; U sljedećem ciklusu razmotriti primjenu oralne premedikacije antihistaminikom i antipiretikom	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq®
	Ako nema poboljšanja, nastupi pogoršanje ili se događaj ponovi: Liječiti kao događaj 3./4. stupnja	–

Prijavlivanje sumnji na neželjeno dejstvo

Prijavlivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED):

Poštom na adresu:

Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Čarnojevića 64A, 81000 Podgorica
tel: +382 (0) 20 310 280
fax: +382 (0) 20 310 581
www.cinmed.me
nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

Putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava),

Pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED – www.cinmed.me.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo na lijek Tecentriq ▼ možete prijaviti i kompaniji Hoffmann – La Roche Ltd, dio stranog društva Podgorica: poštom (Hoffmann – La Roche Ltd, Cetinjska 11, 81000 Podgorica), elektronskom poštom (montenegro.drugsafety@roche.com) ili telefaksom (020 241 873).

