

Для медицинских работников: Образовательные материалы

**Тецентрик®** (атезолизумаб)

**Важная информация по безопасности для минимизации рисков развития иммуноопосредованных нежелательных реакций  
Для медицинских работников**

**Показания**

**Утвержденные показания к применению препарата Тецентрик представлены в Краткой характеристике лекарственного препарата.**

**Информация по безопасности**

Данное руководство предоставляет информацию об управлении определенными важными идентифицированными рисками при назначении препарата Тецентрик®, включая иммуноопосредованный пневмонит, гепатит, колит, гипотиреоз, гипертиреоз, недостаточность надпочечников, гипофизит, сахарный диабет 1 типа, миастенический синдром/тяжелую миастению, синдром Гийена-Барре, менингоэнцефалит, панкреатит, миокардит, миозит, нефрит и инфузионные реакции.

Всем пациентам, получающим Тецентрик®, медицинский работник должен выдать Памятку для пациента, в которой указаны симптомы иммуноопосредованных нежелательных реакций и необходимость незамедлительно сообщать о них лечащему врачу. Лечащим врачам необходимо рассказать своим пациентам о необходимости всегда носить с собой Памятку для пациента и показывать ее любому медицинскому специалисту, который назначает им лечение.

Для получения копии Памятки для пациента обратитесь в отдел Мониторинга Безопасности Лекарств АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна» или скачайте через сайт, доступный на [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

Дополнительная информация представлена в Краткой характеристике лекарственного препарата Тецентрик® на сайте [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

▼ Этот лекарственный препарат подлежит дополнительному контролю. Он позволяет быстро определить новую информацию о безопасности. Специалистов в области здравоохранения просят сообщать о любых предполагаемых побочных реакциях согласно локальным требованиям в отдел Мониторинга Безопасности Лекарств АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна» по контактам проведенным ниже: адрес: РА, 0051 г.Ереван, пр. Комитаса 49/4, **горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05** О нежелательных реакциях следует также сообщать в компанию «Рош Продактс Лтд.». Пожалуйста, обратитесь Локальному Ответственному по Безопасности Продуктов Компании Хоффманн-Ля Ров в Армении - Гаяне Казарян, по телефону +374 91 796688, э.адрес [gayaneh.ghazaryan@gmail.com](mailto:gayaneh.ghazaryan@gmail.com); или Менеджеру по Маркетингу Продуктов Компании Хоффманн-Ля

Май 2019 года, Версия 5.1.2

Для медицинских работников: Образовательные материалы

Ров в Армении – Нуне Карапетян, моб. +374 91 721153, э.адрес [nune.karapetyan.roche@gmail.com](mailto:nune.karapetyan.roche@gmail.com).  
. Вы можете также обратиться в ЗАО Рош Москва, Отдел по Безопасности Лекарственной продукции по э.адресу: [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com), тел: +7-495-229 2999, факс: +7-495- 229 7999 или обратиться на веб.страницу: [www.roche.ru](http://www.roche.ru):

В следующих разделах описан процесс лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций:

Что представляет собой препарат Тецентрик®?.....	Стр. 4
Распространенные нежелательные реакции.....	Стр. 4
Распознавание и лечение иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с терапией.....	Стр. 4
Иммуноопосредованный пневмонит.....	Стр. 6
Иммуноопосредованный гепатит.....	Стр. 7
Иммуноопосредованный колит.....	Стр.8
Иммуноопосредованные эндокринопатии.....	Стр. 9
Иммуноопосредованный менингоэнцефалит.....	Стр. 12
Иммуноопосредованные нейропатии.....	Стр. 13
Иммуноопосредованный панкреатит.....	Стр. 14
Иммуноопосредованный миокардит.....	Стр. 15
Иммуноопосредованный нефрит .....	Стр. 17
Иммуноопосредованный миозит .....	Стр. 18
Инфузионные реакции.....	Стр. 19

### **Что представляет собой препарат Тецентрик®?**

Связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, которые расположены на Т-лимфоцитах, приводит к подавлению цитотоксической активности Т-лимфоцитов за счет подавления пролиферации Т-лимфоцитов и производства цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках или инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и может способствовать подавлению противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

Атезолизумаб - это Fc-рекомбинированное гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулин G1 (IgG1), которое напрямую связывается с PD-L1 и блокирует взаимодействия с рецепторами PD-1 и B7.1, высвобождая опосредованное путем PD-L1 / PD-1 подавление иммунного ответа, включая повторную активацию противоопухолевого иммунного ответа.

### **Распространенные нежелательные реакции**

Профиль безопасности Тецентрик в рамках монотерапии оценивали по объединенных данных от 3178 пациентов с множеством типов опухолей. В этой популяции пациентов наиболее распространенными нежелательными реакциями (> 10%) были усталость (35,9%), снижение аппетита (25,5%), тошнота (23,5%), кашель (20,8%), одышка (20,5%), гипертермия (20,1%), диарея (19,7%), сыпь (19,5%), боль в спине (15,3%), рвота (15,1%), астения (14,5%), артралгия (13,9%), скелетно-мышечная боль (13,1%), зуд (12,6%) и инфекция мочевыводящих путей (11,6%). Большинство нежелательных реакций относились к легкой или умеренной степени тяжести (степень 1 или 2).

### **Распознавание и лечение иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с терапией**

Тецентрик® связан с иммуноопосредованными нежелательными реакциями

- Раннее выявление и своевременное вмешательство могут снизить степень тяжести и продолжительность иммуноопосредованных нежелательных реакций.
- Следует учесть другие этиологические причины нежелательных явлений.

При подозрении на иммуноопосредованную нежелательную реакцию необходимо провести адекватную оценку, чтобы подтвердить этиологию или исключить другие причины. На основании степени тяжести нежелательной реакции следует:

- временно прервать терапию препаратом Тецентрик® и применить кортикостероиды. После улучшения до степени  $\leq 1$  начать постепенно уменьшать дозу кортикостероидов и продолжать снижение дозы не менее 1 месяца.
  - Быстрое сокращение дозы может привести к усилению нежелательной реакции
- В течение 12 недель после начала нежелательной реакции можно продолжить применение препарата Тецентрик®, если нежелательная реакция снизилась до степени  $\leq 1$ , а доза кортикостероидов соответствует  $\leq 10$  мг преднизона или его аналога в сутки.
- Следует полностью отменить препарат Тецентрик® при повторном развитии любой токсической реакции  $\geq 3$  степени или развитии любой иммуноопосредованной реакции 4

Для медицинских работников: Образовательные материалы

степени, кроме эндокринопатии, контролируемой при помощи заместительной гормонотерапии.

- На основании ограниченных данных, полученных в клинических исследованиях у пациентов, чьи иммуноопосредованные нежелательные реакции не контролируются при помощи кортикостероидов, можно применять другие системные иммунодепрессанты.

Если подавление иммунного ответа при помощи кортикостероидов используется для лечения иммуноопосредованной нежелательной реакции, после улучшения необходимо снижать дозу не менее 1 месяца

- Быстрое сокращение дозы может привести к усилению нежелательной реакции

При ухудшении или отсутствии улучшения на фоне кортикостероидов следует добавить некортикостероидную иммунодепрессивную терапию.

**Не следует возобновлять применение препарата Тецентрик®, пока пациент получает иммунодепрессивные дозы кортикостероидов<sup>1</sup> или других иммунодепрессантов.**

Также следует отменить препарат Тецентрик® при иммуноопосредованных реакциях, которые сохраняются несмотря на изменение терапии (описанное в данном руководстве), или если сокращение дозы кортикостероидов до  $\leq 10$  мг/сут перорального преднизона или его аналога невозможно в течение 12 недель с даты развития нежелательной реакции. Подробная информация об индивидуальных иммуноопосредованных реакциях и рекомендации по их лечению представлены в следующем разделе.

---

<sup>1</sup>Имунодепрессивные дозы кортикостероидов соответствует  $>10$  мг/сут. перорального преднизона или его аналога.

Для медицинских работников: Образовательные материалы

### Иммуноопосредованный пневмонит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи пневмонита, включая летальные случаи
- Необходим контроль признаков и симптомов пневмонита (см. ниже)

#### Пневмонит

Субъективные и объективные симптомы

- Затрудненное дыхание или кашель
- Рентгенологические изменения (например, очаговые затемнения по типу матового стекла, очаговые инфильтраты)
- Одышка
- Гипоксия

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Пневмонит был выявлен у 2,7 % (87/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

#### Лечение иммуноопосредованного пневмонита

<b>NCI CTCAE v4</b>	<b>Пневмонит 2 степени</b> (симптоматический, показано медицинское вмешательство, ухудшение относительно исходной оценки)	<b>Пневмонит 3-4 степени</b> (тяжелые симптомы; показан O <sub>2</sub> , 4 степень: угроза для жизни, показано срочное вмешательство)
<b>Терапия препаратом Тецентрик® и контроль</b>	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; необходим ежедневный контроль; возможно проведение бронхоскопии и биопсии легких и консультация пульмонолога	Необходимо отменить терапию препаратом Тецентрик®; ежедневный контроль; возможно проведение бронхоскопии и биопсии легких и консультация пульмонолога
<b>Кортикостероиды</b>	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.
<b>Последующее наблюдение</b>	Повторная оценка признаков и симптомов каждые 1-2 недели	Повторная оценка признаков и симптомов каждые 3-5 дней
	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее одного месяца, терапию препаратом Тецентрик® можно возобновить при улучшении явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и уменьшении дозы кортикостероидов до 10 мг/сут. или менее перорального преднизона или его аналога.	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца
	<b>При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве:</b> Лечение соответствует 3/4 степени	<b>При отсутствии улучшения в течение 48 часов:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов.

## Иммуноопосредованный гепатит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи гепатита, включая летальные случаи
- Необходим контроль признаков и симптомов гепатита (см. ниже)
- Необходимо контролировать уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и билирубина до начала терапии, периодически во время терапии препаратом Тецентрик® и по показаниям на основании клинической оценки

### Гепатит

#### Субъективные и объективные симптомы

- Повышение уровня трансаминаз
- Повышение общего билирубина
- Желтуха
- Боль в животе справа
- Усталость

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Гепатит был выявлен у 2,0 % (62/3178) пациентов, получавших препарат Тецентрик®.

### Лечение иммуноопосредованного гепатита

NCI CTCAE v4	Гепатит 2 степени (АСТ/АЛТ >3,0 - 5,0х ВГН или билирубин >1,5 - 3,0х ВГН)	Гепатит 3–4 степени (3 степень: АСТ/АЛТ >5,0 - 20,0х ВГН или билирубин >3,0 - 10,0х ВГН; 4 степень: АСТ/АЛТ >20,0х ВГН или билирубин >10,0х ВГН)
Терапия препаратом Тецентрик® и контроль	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик® при сохранении отклонений в течение >5-7 дней; повторять функциональную пробу печени каждые 1-3 дня, ультразвуковое исследование или КТ и обратиться к гастроэнтерологу.	Необходимо отменить препарат Тецентрик®; ежедневные функциональные пробы печени; возможно, биопсия печени; следует обратиться к гастроэнтерологу.
Кортикостероиды	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога в случае прерывания терапии препаратом Тецентрик®	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.
Последующее наблюдение	Повторная функциональная проба печени каждые 1-2 недели	Повторная функциональная проба печени каждые 3-5 дней
	<p><b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца; прием препарата Тецентрик® можно возобновить при улучшении явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и уменьшения дозы кортикостероидов до 10 мг/сутки или менее перорального преднизона или его аналога.</p> <p><b>При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве:</b> Лечение соответствует 3/4 степени</p>	<p><b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца</p> <p><b>При отсутствии улучшения в течение 48 часов:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов.</p>

АЛТ: аланинаминотрансфераза, АСТ: аспартатаминотрансфераза, КТ: компьютерная томография, ФПП: функциональная проба печени, ВГН: верхняя граница нормы.

## Иммуноопосредованный колит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи колита
- Необходим контроль диареи и других симптомов колита (см. ниже)

### Колит

Субъективные и объективные симптомы

- Водянистый, жидкий или мягкий стул, учащенная дефекация
- Боль в животе
- Слизь или кровь в стуле

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Колит был выявлен у 1,1 % (34/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

### Лечение иммуноопосредованного колита

NCI CTCAE v4	<b>Диарея/колит 2 степени</b> (учащение дефекации до 4-6 р/сут. или умеренное повышение экскреции стомы относительно исходной оценки) или боль в животе, стул со слизью или кровью	<b>Диарея/колит 3 степени</b> (учащение дефекации до $\geq 7$ р/сут. или тяжелое повышение экскреции стомы относительно исходной оценки, недержание стула, ограничивающее самообслуживание и ежедневную активность, показана госпитализация) или тяжелая боль в животе, симптомы раздражения брюшины	<b>Диарея/колит 4 степени</b> (состояние, представляющее угрозу для жизни, показано срочное вмешательство)
Терапия препаратом Тецентрик®/ другие варианты терапии и контроль	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; симптоматическая терапия; контроль каждые 2-3 дня	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; симптоматическая терапия; ежедневный контроль	Необходимо отменить препарат Тецентрик®, симптоматическая терапия; ежедневный контроль; возможно проведение эндоскопии с биопсией
Кортико-стероиды	1-2 мг/кг/сут преднизона или аналога, если симптомы сохраняются >5 дней или рецидивируют	Лечение в/в стероидами (1-2 мг/кг/сут метилпреднизолона или аналога) и переход на пероральные кортикостероиды (1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога) после улучшения	Лечение в/в стероидами (1-2 мг/кг/сут метилпреднизолона или аналога) и переход на пероральные кортикостероиды (1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога) после улучшения
Последующее наблюдение	Повторная оценка еженедельно	Повторная оценка каждые 3-5 дней	Повторная оценка каждые 1-3 дня
	<b>При улучшении до <math>\leq 1</math> степени:</b> Сокращение дозы стероидов в течение не менее 1 месяца; прием препарата Тецентрик® можно возобновить при улучшении явления до $\leq 1$ степени в течение 12 недель и уменьшения дозы кортикостероидов до эквивалента перорального преднизона 10 мг/сутки или менее.	<b>При улучшении до <math>\leq 1</math> степени:</b> Сокращение дозы стероидов в течение не менее 1 месяца; прием препарата Тецентрик® можно возобновить при улучшении явления до $\leq 1$ степени в течение 12 недель и уменьшения дозы кортикостероидов до эквивалента перорального преднизона 10 мг/сутки или менее.	<b>При улучшении до <math>\leq 1</math> степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца
	<b>При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве:</b> Лечение соответствует 3 или 4 степени	<b>При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве:</b> Лечение соответствует 4 степени	<b>При отсутствии улучшения в течение 48 часов:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов и консультация гастроэнтеролога для назначения дополнительной терапии.

ПВД: Повседневные виды деятельности.

### Иммуноопосредованные эндокринопатии

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались тяжелые эндокринопатии, включая гипотиреоз, гипертиреоз, недостаточность надпочечников, сахарный диабет 1 типа, включая диабетический кетоацидоз и гипофизит.
- Контроль признаков и симптомов эндокринопатии (см. ниже) и изменений функции щитовидной железы и контроль глюкозы (в начале терапии, периодически во время терапии и по показаниям на основании клинической оценки). Необходимо назначить лечение пациентам с отклонениями в исходных результатах анализов функции щитовидной железы. Пациенты с бессимптомными отклонениями в результатах анализов функции щитовидной железы могут получать атезолизумаб.
- Необходим анализ уровня глюкозы и кетонов в моче, а также анализ глюкозы натощак для подтверждения гипергликемии.
- Контроль признаков и симптомов иммуноопосредованного сахарного диабета, включая диабетический кетоацидоз.
- Анализ уровня гормонов гипофиза и функции гипофиза, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (с подробной визуализацией гипофиза) позволяет отличить первичную недостаточность надпочечников от первичной гипофизарной недостаточности.

### Эндокринопатии

#### Субъективные и объективные симптомы

- Усталость
- Головная боль
- Изменение психического статуса
- Непереносимость жары или холода
- Тахикардия или брадикардия
- Изменения в частоте и характере стула
- Изменение массы тела
- Полиурия/полидипсия
- Нарушение четкости зрения

Если не обнаружена иная причина, признаки и симптомы эндокринопатии считаются иммуноопосредованными.

Гипотиреоз был выявлен у 5,2 % (164/3178) пациентов, получавших Тецентрик®. Гипертиреоз был выявлен у 0,9% (30/3178) пациентов, получавших Тецентрик®. Недостаточность надпочечников была выявлена у 0,4% (12/3178) пациентов, получавших Тецентрик®. Сахарный диабет был выявлен у 0,3% (11/3178) пациентов, получавших Тецентрик®. Гипофизит был выявлен у <0,1 % (2/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

Для медицинских работников: учебные материалы

### Лечение иммуноопосредованных эндокринопатий

	<b>Симптоматический гипотиреоз</b>	<b>Симптоматический гипертиреоз</b>	<b>Симптоматическая недостаточность надпочечников</b> (Необходимо проведение дополнительных обследований пациентов с необъяснимыми симптомами на наличие гипофизарной или надпочечниковой эндокринопатии)	<b>Гипергликемия (3-4 степени) или диабетический кетоацидоз</b> (3 степень: глюкоза натощак >250 - 500 мг/дл или >13,9 - 27,8 ммоль/л; показана госпитализация; 4 степень: глюкоза натощак >500 мг/дл или >27,8 ммоль/л с угрозой для жизни)
<b>Терапия препаратом Тецентрик®/ другая терапия и контроль</b>	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; по необходимости начать заместительную гормонотерапию; ТТГ и клиническая оценка каждые 3-5 дней	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; по необходимости начать симптоматическое лечение, включая анти тиреоидные лекарственные препараты; ТТГ, свободный Т3/Т4 каждые 3-5 дней	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; по необходимости начать физиологическую кортикостероидную и минералокортикоидную заместительную или гормональную заместительную терапию; анализ ТТГ, пролактина и кортизола утром помогут отличить первичную недостаточность надпочечников от первичной недостаточности гипофиза; возможна визуализация	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; провести анализ глюкозы натощак, С-пептида и антител к инсулину; исследование газового состава артериальной крови для определения обмена веществ; возможна консультация эндокринолога Начало заместительной инсулинотерапии и лечение согласно местным руководствам
<b>Кортикостероиды</b>		–	Исходная доза в/в метилпреднизолона 1-2 мг/кг/сут., затем преднизон для приема внутрь 1-2 мг/кг/сут. после улучшения симптомов	–
<b>Последующее наблюдение</b>	Повторная оценка еженедельно	Повторная оценка еженедельно	Повторная оценка каждые 1-3 дня	После разрешения гипергликемии или ДКА повторная оценка в каждом цикле с анализом глюкозы натощак и в соответствии с местным руководством по лечению диабета
	<b>При улучшении:</b> Возобновить терапию препаратом Тецентрик® после достижения контроля при помощи заместительной гормональной терапии и снижения уровня ТТГ	<b>При улучшении:</b> Возобновить терапию препаратом Тецентрик® после достижения контроля симптомов при помощи <b>анти тиреоидных лекарственных препаратов</b>	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца; терапию можно возобновить при улучшении явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и уменьшении дозы кортикостероидов до ≤10 мг/сут. преднизона или его аналога и стабилизации состояния пациента на фоне заместительной терапии (при необходимости).	<b>При улучшении и стабилизации уровня глюкозы на фоне инсулинотерапии:</b> Возобновить терапию препаратом Тецентрик®
	<b>При отсутствии улучшения или ухудшении:</b> Необходимо отменить препарат Тецентрик® и обратиться к эндокринологу для назначения дополнительной терапии.	<b>При отсутствии улучшения или ухудшении:</b> Необходимо отменить препарат Тецентрик® и обратиться к эндокринологу для назначения дополнительной терапии.	<b>При ухудшении или рецидиве симптоматической недостаточности надпочечников:</b> Необходимо отменить препарат Тецентрик® и обратиться к эндокринологу для назначения дополнительной терапии.	<b>При отсутствии улучшения или при ухудшении несмотря на антидиабетическую терапию:</b> Необходимо отменить препарат Тецентрик® и обратиться к эндокринологу для назначения дополнительной терапии.

ДКА: диабетический кетоацидоз, ТТГ: тиреотропный гормон, Т3: трийодотиронин, Т4: тироксин.

	<b>Гипофизит (пангипопитуитаризм) 2-3 степени</b> (2 степень: Умеренная; показано минимальное вмешательство; или ограничение возрастных инструментальных действий по самообслуживанию; 3 степень: Тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но без угрозы для жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидизация; ограничение самообслуживания)	<b>Гипофизит (пангипопитуитаризм) Степени тяжести 4</b> (4 степень: Опасные для жизни последствия или показано срочное вмешательство)
<b>Терапия препаратом Тецентрик®/ другая терапия и контроль</b>	<b>Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; консультация эндокринолога; контроль уровня гормонов гипофиза и функции гипофиза; начало заместительной гормональной терапии по необходимости, визуализация гипофиза при помощи МРТ</b>	<b>Необходимо отменить терапию препаратом Тецентрик®; консультация эндокринолога; контроль уровня гормонов гипофиза и функции гипофиза; начало заместительной гормональной терапии, визуализация гипофиза при помощи МРТ</b>
<b>Кортикостероиды</b>	Лечение в/в стероидами (1-2 мг/кг/сут метилпреднизолона или аналога) и переход на пероральные кортикостероиды (1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога) после улучшения	Лечение в/в стероидами (1-2 мг/кг/сут метилпреднизолона или аналога) и переход на пероральные кортикостероиды (1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога) после улучшения
<b>Последующее наблюдение</b>	Повторная оценка каждые 1-3 дня	Повторная оценка ежедневно
	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца; терапию можно возобновить при улучшении явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и уменьшении дозы кортикостероидов до ≤10 мг/сут. преднизона или его аналога и стабилизации состояния пациента на фоне заместительной терапии (при необходимости).	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца
	<b>При ухудшении или рецидиве:</b> Лечение соответствует 4 степени	<b>При отсутствии улучшения или ухудшении:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов и консультация эндокринолога.

ПВД: Повседневные виды деятельности.

## Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи менингоэнцефалита
- Контроль признаков и симптомов менингита или энцефалита (см. ниже)

### Менингоэнцефалит

Субъективные и объективные симптомы

- Головная боль
- Изменение психического статуса, спутанность сознания, изменение сознания или угнетение сознания
- Светобоязнь
- Эпилептический приступ
- Двигательная или сенсорная дисфункция
- Раздражение оболочек головного мозга, ригидность затылочных мышц

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Менингоэнцефалит был выявлен у 0,4% (13/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

### Лечение иммуноопосредованного менингоэнцефалита

	<b>Иммуноопосредованный менингоэнцефалит</b>
<b>Терапия препаратом Тецентрик® и контроль</b>	<b>Необходимо отменить препарат Тецентрик®;</b> срочная КТ или МРТ головного мозга, люмбальная пункция, ежедневная клиническая оценка (исключить метаболический или электролитный дисбаланс, инфекционную этиологию, прогрессирование злокачественного образования или паранеопластические синдромы)
<b>Кортикостероиды</b>	Лечение в/в кортикостероидами (1-2 мг/кг/сут метилпреднизолона или аналога), затем пероральные кортикостероиды (1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога) после улучшения.
<b>Последующее наблюдение</b>	Повторная оценка каждые 1- 3 дня
	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы стероидов в течение не менее 1 месяца.
	<b>При отсутствии улучшения в течение 48 часов или ухудшении:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов и консультация невролога.

КТ = компьютерная томография; МРТ = магнитно-резонансная томография.

### Иммуноопосредованная нейропатия

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи миастенического синдрома/тяжелой миастении и синдрома Гийена-Барре
- Контроль признаков и симптомов иммуноопосредованной нейропатии (см. ниже)

### Расстройства моторных или сенсорных нервов

Субъективные и объективные симптомы

Май 2019 года, Версия 5.1.2

- Мышечная слабость (включая мышцы глаз)
- Повышенная утомляемость
- Затруднение при глотании
- Парестезия или изменение сенсорного восприятия
- Развитие или прогрессирование паралича
- Слабость дыхательных мышц
- Раздражение оболочек головного мозга, ригидность затылочных мышц

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Нейропатии, включая синдром Гийена-Барре и демиелинизирующую полинейропатию, были выявлены у 0,2% (5/3178) пациентов, получавших Тецентрик®. Миастения гравис была выявлена у <0,1 % (1/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

#### Лечение иммуноопосредованной нейропатии

	<b>Тяжелая миастения, миастенический синдром, синдром Гийена-Барре</b> (необходимо обследование пациентов на наличие тимомы и паранеопластических синдромов, которые могут вызывать расстройства моторных и сенсорных нервов)
<b>Терапия препаратом Тецентрик®/ другие варианты терапии и контроль</b>	<b>Необходимо отменить препарат Тецентрик®; лечение согласно руководствам медицинского учреждения;</b> неврологическое обследование, оценка функции легких, аутоантитела, люмбальная пункция, тест на эдрофоний, стимуляция нервов, электромиография при необходимости. Возможна консультация невролога.
<b>Кортикостероиды</b>	<b>Согласно руководствам медицинского учреждения по лечению тяжелой миастении и синдрома Гийена-Барре.</b> Возможно начало терапии системными кортикостероидами (в дозе 1-2 мг/кг/сут. преднизона или его аналога).
<b>Последующее наблюдение</b>	Повторная оценка ежедневно
	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца (в случае применения кортикостероидов)
	<b>При отсутствии улучшения в течение 48 часов:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов и консультация невролога.

## Иммуноопосредованный панкреатит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи иммуноопосредованного панкреатита и повышения амилазы и липазы в сыворотке крови.
- Необходим тщательный контроль признаков и симптомов, свидетельствующих о наличии острого панкреатита
- Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Панкреатит и повышение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови были выявлены у 0,6 % (18/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

## Лечение иммуноопосредованного панкреатита

NCI CTCAE v4	Повышение уровня амилазы или липазы 3-4 степени (3 степень: амилаза/липаза >2,0-5,0x ВГН; 4 степень: амилаза/липаза >5,0x ВГН)	Панкреатит 2 или 3 степени (2 степень: повышение уровня ферментов или только рентгенологические наблюдения; 3 степень: тяжелая боль, рвота)	Панкреатит 4 степени (состояние, представляющее угрозу для жизни, показано срочное вмешательство)
Терапия препаратом Тецентрик® / другая терапия	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; ежедневный контроль уровня амилазы/липазы	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; Ежедневный контроль уровня амилазы/липазы и клинического состояния <b>Лечение панкреатита</b>	Необходимо отменить препарат Тецентрик®; ежедневный контроль уровня амилазы/липазы и клинического состояния <b>Агрессивное лечение панкреатита</b>
Кортикостероиды	1-2 мг/кг/сут в/в метилпреднизолона или его аналога, переход на 1-2 мг/кг/сут перорального преднизона или его аналога (после улучшения симптомов)	1-2 мг/кг/сут в/в метилпреднизолона или его аналога, переход на 1-2 мг/кг/сут перорального преднизона или его аналога (после улучшения симптомов)	1-2 мг/кг/сут в/в метилпреднизолона или его аналога, переход на 1-2 мг/кг/сут перорального преднизона или его аналога (после улучшения симптомов)
Последующее наблюдение	Повторная оценка каждые 1-3 дня	Повторная оценка каждые 1-3 дня	Повторная оценка ежедневно
	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Терапию препаратом Тецентрик® можно возобновить после повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке крови до 0 степени или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов до ≤ 10 мг/сут. перорального преднизона или его аналога.	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Терапию препаратом Тецентрик® можно возобновить после повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке крови до 0 степени или 1 степени в течение 12 недель или разрешения симптомов панкреатита и снижения дозы кортикостероидов до ≤ 10 мг/сут. перорального преднизона или его аналога.	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца
	<b>В случае рецидива:</b> Лечение соответствует 3 или 4 степени, если нет признаков/симптомов панкреатита	<b>В случае рецидива:</b> Необходимо отменить препарат Тецентрик® и обратиться к гастроэнтерологу для назначения дополнительной терапии.	<b>В случае ухудшения:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов и консультация гастроэнтеролога для назначения дополнительной терапии.

## Иммуноопосредованный миокардит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи иммуноопосредованного миокардита
- Необходим тщательный контроль признаков и симптомов, свидетельствующих о наличии острого миокардита

### Иммуноопосредованный миокардит

Субъективные и объективные симптомы

- Одышка
- Снижение переносимости физических нагрузок
- Повышенная утомляемость
- Боль в грудной клетке
- Отечность лодыжек или ног
- Нерегулярное сердцебиение
- Обморочное состояние

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Миокардит был выявлен у <0,1% (2/8000) пациентов, получавших Тецентрик® в клинических исследованиях различных типов опухолей.

### Лечение иммуноопосредованного миокардита

NCI CTCAE v4	Миокардит 1 степени	Миокардит 2 степени	Миокардит 3 или 4 степени
	Бессимптомный при наличии отклонений в результатах лабораторных анализов (например, BNP -	Симптомы при легкой или умеренной физической активности	3 степень: Тяжелый миокардит с наличием симптомов в состоянии покоя или при минимальной физической активности; показано вмешательство 4 степень: угроза для жизни; показано срочное вмешательство
<b>Терапия препаратом Тецентрик® /другие варианты</b>	Консультация кардиолога; начало терапии в соответствии с руководством медицинского учреждения.	<b>Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®;</b> консультация кардиолога, ежедневный контроль клинического состояния <b>Лечение</b>	<b>Необходимо отменить препарат Тецентрик®;</b> консультация кардиолога, ежедневный контроль клинического состояния <b>Агрессивное лечение панкреатита</b>
<b>Кортикостероиды</b>		1-2 мг/кг/сут. в/в метилпреднизолона или его аналога и переход на 1-2 мг/кг/сут. перорального преднизона или его аналога (после улучшения симптомов)	1-2 мг/кг/сут. в/в метилпреднизолона или его аналога и переход на 1-2 мг/кг/сут. перорального преднизона или его аналога
<b>Последующее</b>		Повторная оценка каждые 1-3 дня	Повторная оценка ежедневно

<b>наблюдение</b>		<b>При улучшении до <math>\leq 1</math> степени:</b> Терапию препаратом Тецентрик® можно возобновить после улучшения миокардита до 0 степени или 1 степени в течение 12 недель или разрешения симптомов миокардита и снижения дозы	<b>При улучшении до <math>\leq 1</math> степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца
-------------------	--	---	--

		<b>В случае рецидива: Необходимо отменить препарат Тецентрик® и обратиться к кардиологу для назначения дополнительной терапии.</b>	<b>В случае ухудшения: Возможно добавление иммунодепрессантов и консультация кардиолога для назначения дополнительной терапии.</b>
--	--	--	--

## Иммуноопосредованный нефрит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи нефрита
- Наиболее распространенным проявлением является бессимптомное повышение уровня креатинина в сыворотке крови при отсутствии альтернативной этиологии (например, преренальные и постренальные причины и сопутствующая лекарственная терапия)
- Следует контролировать нижеперечисленные признаки и симптомы
- Необходим контроль изменений функции почек

### Нефрит

Субъективные и объективные симптомы

- Повышение уровня креатинина в сыворотке крови
- Сокращение объема мочи
- Изменения внешнего вида мочи, включая кровь в моче
- Задержка жидкости (например, отечность конечностей или лица)
- Гипертензия
- Потеря аппетита

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Нефрит был выявлен у <0,1 % (3/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

### Лечение иммуноопосредованного нефрита

NCI CTCAE v5	Нефрит 2 степени (креатинин в сыворотке крови >1,5 - 3,0 x исходный уровень; >1,5 - 3,0 x ВГН)	Нефрит 3–4 степени 3 степень: (креатинин в сыворотке крови >3,0 x исходный уровень; >3,0-6,0 x ВГН) 4 степень: (креатинин в сыворотке крови >6,0 x ВГН)
Терапия препаратом Тецентрик® и контроль	Следует временно прервать терапию препаратом Тецентрик®; тщательный контроль функции почек, включая уровень креатинина, до разрешения; консультация уролога	Необходимо отменить препарат Тецентрик®; ежедневный контроль функции почек, включая уровень креатинина, до разрешения; консультация уролога, возможна биопсия почек
Кортикостероиды	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.
Последующее наблюдение	Повторная оценка признаков и симптомов каждые 2-3 дня	Повторная оценка признаков и симптомов ежедневно
	<p><b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее одного месяца, терапию препаратом Тецентрик® можно возобновить при улучшении явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и уменьшении дозы кортикостероидов до 10 мг/сут. или менее перорального преднизона или его аналога.</p> <p><b>При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве:</b> Лечение соответствует 3/4 степени</p>	<p><b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца</p> <p><b>При отсутствии улучшения в течение 48 часов:</b> Возможно добавление иммунодепрессантов.</p>

ВГН – верхняя граница нормы.

## Иммуноопосредованный миозит

- На фоне терапии препаратом Тецентрик® наблюдались случаи миозита
- Миозит или воспалительная миопатия – это группа заболеваний, которые имеют общий признак воспалительного повреждения мышц
- Симптомы могут включать мышечную слабость и/или боль, кожную сыпь (при дерматомиозите), мочу темно-коричневого или красноватого цвета, тошноту и рвоту
- Первоначальный диагноз основывается на клинических (мышечная слабость, мышечная боль, кожная сыпь при дерматомиозите), биохимических (увеличение креатинкиназы сыворотки крови) симптомах, признаках, полученных при помощи средств визуализации (электромиография/МРТ), и подтверждается биопсией мышц
- Следует контролировать описанные выше признаки и симптомы

Исключить инфекционные причины и причины, связанные с заболеванием

Миозит был выявлен у 0,4 % (12/3178) пациентов, получавших Тецентрик®.

### Лечение иммуноопосредованного миозита

<b>NCI CTCAE v5</b>	<b>Миозит 2-й степени тяжести</b> Умеренная боль, связанная со слабостью; боль, ограничивающая способности к самообслуживанию (шкала ADL)	<b>Миозит 3-4-й степени тяжести</b> 3 степень: Боль, связанная с тяжёлой слабостью; ограничивающая способность к самообслуживанию (ADL) 4 степень: Угрожающие жизни последствия; требуется срочное вмешательство
<b>Терапия препаратом Тецентрик® и контроль</b>	Приостановление терапии препаратом Тецентрик®; тщательный контроль креатинкиназы в сыворотке крови до разрешения; направление пациента к ревматологу или неврологу. <b>Лечение миозита.</b>	Окончательно прекратить терапию препаратом Тецентрик®; тщательный контроль креатинкиназы в сыворотке крови ежедневно до разрешения; направление пациента к ревматологу или неврологу. В тяжелых случаях может потребоваться поддержка дыхательной функции. <b>Агрессивное лечение миозита.</b>
<b>Кортикостероиды</b>	1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.	Начать прием кортикостероидов в дозе 1-2 мг/кг/сут. метилпреднизолона внутривенно или болюса в более высокой дозе в случае тяжелого состояния (например, сердечные или дыхательные симптомы, которые существенно ограничивают подвижность). После улучшения перейти на 1-2 мг/кг/сут. преднизона или аналога.
<b>Последующее наблюдение</b>	Повторная оценка признаков и симптомов каждые 2-3 дня	Повторная оценка признаков и симптомов ежедневно
	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее одного месяца, терапию препаратом Тецентрик® можно возобновить при улучшении явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и уменьшении дозы кортикостероидов до 10 мг/сут. или менее перорального преднизона или его аналога.	<b>При улучшении до ≤ 1 степени:</b> Постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение не менее 1 месяца

	При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве: Лечение соответствует 3/4 степени	При отсутствии улучшения в течение 48 часов: Возможно добавление иммунодепрессантов.
--	--	---

### Инфузионные реакции (ИР)

NCI CTCAE v4	ИР 2 степени (показано прерывание инфузии, быстрый ответ на симптоматическое лечение)	ИР 3-4 степени 3 степень: (продолжительные, рецидив симптомов после исходного улучшения, показана госпитализация) 4 степень: (жизнеугрожающие последствия, показано срочное вмешательство)
Терапия препаратом Тецентрик®/ другая терапия	Сокращение скорости введения или прерывание инфузии препарата Тецентрик® Агрессивное симптоматическое лечение	Прекращение инфузии препарата Тецентрик®; Агрессивное лечение, включая пероральные и в/в антигистаминные препараты, жаропонижающие средства, эпинефрин, глюкокортикоиды, бронхолитические средства и кислород
Контроль (острое явление)	Согласно протоколу для ИР местного инфузионного центра	Согласно протоколу для ИР местного инфузионного центра, Оценка в отделении скорой помощи или больнице
Кортикостероиды	-	Согласно местной процедуре лечения ИР
Последующее наблюдение	Повторная оценка согласно протоколу местного инфузионного центра и в конце введения инфузии	Оценка в отделении скорой помощи или больнице
	При улучшении до ≤ 1 степени: Скорость введения препарата должна составлять половину от скорости введения на момент развития явления. В следующем цикле возможно предварительное введение пероральных антигистаминных и жаропонижающих препаратов	Необходимо отменить препарат Тецентрик®
	При отсутствии улучшения, ухудшении или рецидиве: Лечение соответствует 3/4 степени	-

Гаяне Казарян

Медицинский Менеджер продукции компании Рош в Армении



17.03.20

Нуне Карапетян

Коммерческий Менеджер продукции компании Рош в Армении



17.03.2020