

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

## Tecentriq® ▼ (atezolizumab)

### **Důležité bezpečnostní informace pro minimalizaci rizika imunitně podmíněných nežádoucích reakcí pro zdravotnické pracovníky**

Všichni pacienti, kteří jsou léčeni přípravkem Tecentriq® v monoterapii, musí od svého poskytovatele zdravotní péče dostat Kartu pacienta, kde získají informace o příznacích imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a o nutnosti je okamžitě hlásit svému ošetřujícímu lékaři. Ošetřující lékaři musejí rovněž doporučit svým pacientům, aby nosili Kartu pacienta stále u sebe a aby ji ukázali všem případným zdravotnickým pracovníkům, kteří je budou ošetřovat.

Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost aktivně zjišťovat a zdarma doplňovat potřebu edukačních materiálů pro lékaře i pacienty. Avšak v případě jejich náhlého nedostatku, prosím, kontaktujte společnost Roche e- mailem na [czech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com) nebo telefonicky na +420 602 298 181. Edukační materiály lze také nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Farmaceutický průmysl/Farmakovigilance/Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv.

Chcete-li získat více informací o přípravku Tecentriq®, nahlédněte do SPC na webu [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Jelikož je přípravek Tecentriq biologické léčivo, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Tato informace může být také hlášena společnosti Roche s.r.o., a to emailem na [czech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com) nebo telefonicky na číslo +420 602 298 181.

**Projděte si podrobně následující body, abyste se dozvěděli více o léčení imunitně podmíněných nežádoucích reakcí:**

1.	Běžné nežádoucí reakce.....	3
2.	Imunitně podmíněné nežádoucí reakce související s léčbou.....	3
3.	Imunitně podmíněná pneumonitida.....	4
4.	Imunitně podmíněná hepatitida .....	5
5.	Imunitně podmíněná kolitida.....	6
6.	Imunitně podmíněné endokrinopatie.....	8
7.	Imunitně podmíněná meningoencefalitida .....	12
8.	Imunitně podmíněné neuropatie.....	13
9.	Imunitně podmíněná pankreatitida .....	14
10.	Imunitně podmíněná myokarditida .....	15
11.	Imunitně podmíněná nefritida .....	17
12.	Reakce související s infuzí.....	18

## 1. Běžné nežádoucí reakce

Bezpečnost přípravku Tecentriq® vychází ze souhrnných dat u 2619 pacientů s metastazujícím UK a NSCLC. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi hlášenými v klinickém hodnocení s atezolizumabem byly: únava (34,3 %), zhoršená chuť k jídlu (26,2 %), nevolnost (22,9 %), dušnost (20,6 %), vyrážka (18,7 %), průjem (19,3 %), horečka (19,4 %), astenie (15,0 %), zvracení (14,6 %), artralgie (13,6 %) a pruritus (11,8 %). Většina nežádoucích reakcí byla mírného až středního stupně (stupeň 1 nebo 2).

## 2. Imunitně podmíněné nežádoucí reakce související s léčbou

Léčba přípravkem Tecentriq® je spojena s rozvojem imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.

- Včasné zjištění a úprava léčby mohou pomoci zmírnit závažnost a trvání imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.
- Je třeba zvážit další etiologie nežádoucích reakcí.

U suspektních imunitně podmíněných nežádoucích reakcí zajistěte dostatečné posouzení a potvrzení jejich etiologie nebo vyloučení jiné příčiny. Podle závažnosti nežádoucích reakcí:

- Vysadte přípravek Tecentriq® a podávejte kortikosteroidy. Po zlepšení stavu na stupeň  $\leq 1$ , zahajte vysazování kortikosteroidů a pokračujte ve vysazování po dobu nejméně 1 měsíce.
  - Rychlé vysazování může vést ke zhoršení nežádoucí reakce.
- Zvažte opětovné podání přípravku Tecentriq® v průběhu 12 týdnů od vzniku nežádoucí reakce, pokud se nežádoucí reakce zlepší na stupeň  $\leq 1$  a zůstane na něm a pokud bude dávka kortikosteroidů  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně.
- Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®, pokud se podruhé vyskytne jakákoli toxicita stupně  $\geq 3$  a u všech imunitně podmíněných nežádoucích reakcí stupně 4 s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí.
- Na základě omezených údajů z klinických studií u pacientů, jejichž imunitně podmíněné nežádoucí reakce nebylo možné kontrolovat užíváním kortikosteroidů, lze zvážit podání jiných systémových imunosupresiv.

Pokud se používá na léčbu imunitně podmíněné nežádoucí reakce imunosuprese s kortikosteroidy, mělo by být po zlepšení stavu zahájeno postupné vysazování po dobu nejméně 1 měsíce.

- Rychlé vysazování může vést ke zhoršení nežádoucí reakce.

Pokud bez ohledu na užívání kortikosteroidů nedochází ke zlepšení stavu nebo dojde k jeho zhoršení, měla by být přidána nekortikosteroidová imunosupresivní léčba.

**Podávání přípravku Tecentriq® nelze obnovit, pokud pacient/ka dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů<sup>1</sup> nebo jiných imunosupresiv.**

---

<sup>1</sup> Imunosupresivní dávky kortikosteroidů jsou definovány jako dávka prednisonu  $> 10$  mg denně p.o. nebo ekvivalentní dávka.

Přípravek Tecentriq® je také třeba natrvalo vysadit u imunitně podmíněných nežádoucích reakcí, které přetrvávají bez ohledu na úpravu léčby (popsanou v této příručce) nebo pokud nelze dosáhnout snížení dávky kortikosteroidů na  $\leq 10$  mg prednisonu perorálně nebo ekvivalentní denní dávky do 12 týdnů od nástupu nežádoucí reakce. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v následující části.

### 3. Imunitně podmíněná pneumonitida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy pneumonitidy včetně fatálních případů
- Sledujte, zda se u pacienta nevyskytuje některý z níže uvedených příznaků:
  - Dechové potíže nebo kašel
  - Radiografické změny (např. fokální opacity typu mléčného skla, heterogenní infiltráty)
  - Dušnost
  - Hypoxie

Vylučte infekční etiologii a etiologii související s onemocněním.

Pneumonitida se vyskytla u 2,9 % (75/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®.

**Tabulka 1: Léčení imunitně podmíněné pneumonitidy**

NCI CTCAE v4	Pneumonitida 2. stupně (Symptomatická; je indikován lékařský zákrok; zhoršuje se oproti výchozímu stavu)	Pneumonitida 3. - 4. stupně (závažné příznaky; indikován O <sub>2</sub> . Stupeň 4: život ohrožující; indikována urgentní intervence)
Léčba přípravkem Tecentriq® a sledování	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®; sledujte denně stav pacienta; zvažte bronchoskopii a biopsii plic a odešlete pacienta ke specialistovi na respirační onemocnění.	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®; sledujte denně stav pacienta; zvažte bronchoskopii a biopsii plic a odešlete pacienta ke specialistovi na respirační onemocnění.
Kortikosteroidy	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně
Následné sledování	Kontrolujte příznaky vždy po 1-2 týdnech <b>Pokud se stav zlepší na <math>\leq</math> stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce; léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se příhoda v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ekvivalentní 10 mg perorálního prednisonu denně nebo nižší.	Kontrolujte příznaky vždy po 3-5 dnech <b>Pokud se stav zlepší na <math>\leq</math> stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce
	<b>Pokud nedojde ke zlepšení, stav se zhorší nebo se vrátí:</b> Léčte jako stupeň 3/4	<b>Pokud nedojde po 48 hod k žádnému zlepšení:</b> Zvažte přidání další imunosupresivní léčby

#### 4. Imunitně podmíněná hepatitida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy hepatitidy včetně fatálních případů
- Sledujte, zda se u pacienta nevyskytují projevy a příznaky hepatitidy (viz níže)
- Vyšetření aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu musí být provedeno před zahájením léčby, pravidelně během léčby přípravkem Tecentriq® a v indikovaných případech dle klinického úsudku.

Sledujte, zda se u pacienta nevyskytuje některý z níže uvedených příznaků:

- Elevace transamináz
- Elevace celkového bilirubinu
- Žloutenka
- Pravostranná bolest břicha
- Únava

Vylučte infekční etiologii a etiologii související s onemocněním

Hepatitida se vyskytla u 1,8 % (47/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®.

**Tabulka 2: Léčení imunitně podmíněné hepatitidy**

NCI CTCAE v4	Hepatitida 2. stupně (AST/ALT > 3,0 – 5,0 x HLN nebo bilirubin > 1,5 – 3,0 x HLN)	Hepatitida 3. - 4. stupně (stupeň 3: AST/ALT > 5,0 – 20,0 x HLN nebo bilirubin > 3,0 – 10,0 x HLN; stupeň 4: AST/ALT > 20,0 x HLN nebo bilirubin > 10,0 x HLN)
Léčba přípravkem Tecentriq® a sledování	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®, pokud přetrvává po dobu > 5-7 dnů; opakujte testy jaterních funkcí vždy po 1-3 dnech; proveďte ultrazvukové nebo CT vyšetření a odešlete pacienta ke gastroenterologovi.	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®; opakujte testy jaterních funkcí denně; zvažte jaterní biopsii a odešlete pacienta ke gastroenterologovi.
Kortikosteroidy	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně, pokud byl přípravek Tecentriq® vysazen	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně
Následné sledování	Opakovaně posuzujte testy jaterních funkcí vždy po 1-2 týdnech <b>Pokud se zlepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce; léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se příhoda v průběhu 12 týdnů zlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ekvivalentní 10 mg perorálního prednisonu denně nebo nižší.	Opakovaně posuzujte testy jaterních funkcí vždy po 3-5 dnech <b>Pokud se zlepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce
	<b>Pokud nedojde ke zlepšení, zhorší se nebo se vrátí:</b> Léčte jako stupeň 3/4	<b>Pokud nedojde po 48 hod k žádnému zlepšení:</b> Zvažte přidání další imunosupresivní léčby

ALT: alanin aminotransamináza; AST: aspartát aminotransamináza; CT: počítačová tomografie; HLN: horní hranice normy.

## 5. Imunitně podmíněná kolitida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy kolitidy  
Sledujte, zda se u pacienta nevyskytuje některý z níže uvedených příznaků:
  - Vodnatá, řídká nebo měkká stolice; zrychlené střevní pohyby nebo četnost stolic
  - Bolest břicha
  - Hlen nebo krev ve stolici.

Vylučte infekční etiologii a etiologii související s onemocněním.

Kolitida se vyskytla u 1,2 % (31/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®.

**Tabulka 3: Léčení imunitně podmíněné kolitidy**

NCI CTCAE v4	Průjem / Kolitida 2. stupně (zvýšení na 4-6 stolic /den nebo středně zvýšené vylučování stolií v porovnání s výchozím stavem); nebo bolest břicha, hlen nebo krev ve stolici	Průjem / Kolitida 3. stupně (zvýšení na $\geq 7$ stolic/den nebo závažné zvýšení vylučování stolií v porovnání s výchozím stavem, inkontinence, omezení samoobslužných každodenních činností, indikovaná hospitalizace); nebo závažná bolest břicha; peritoneální příznaky	Průjem / Kolitida 4. stupně (Život ohrožující následky; indikovaná urgentní intervence)
Léčba přípravkem Tecentriq®, další léčba a sledování	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®; symptomatická léčba; sledujte stav pacienta každé 2-3 dny.	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®; symptomatická léčba; sledujte stav pacienta denně.	Natvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®; symptomatická léčba; sledujte stav pacienta denně; zvažte endoskopii s biopsií.
Kortikosteroidy	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně, pokud příznaky přetrvávají po dobu > 5 dnů nebo se vrací	Léčte i. v. steroidy (methylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně) a po zlepšení změňte na perorální kortikosteroidy (prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně)	Léčte i. v. steroidy (methylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně) a po zlepšení změňte na perorální kortikosteroidy (prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně)
Následné sledování	Opakujte hodnocení stavu pacienta jednou týdně	Opakujte hodnocení stavu pacienta vždy po 3-5 dnech	Opakujte hodnocení stavu pacienta i vždy po 1-3 dnech
	<b>Pokud selepší na <math>\leq</math> stupeň 1:</b> Vysazujte steroidy po dobu nejméně 1 měsíce; Léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit,	<b>Pokud selepší na <math>\leq</math> stupeň 1:</b> Vysazujte steroidy po dobu nejméně 1 měsíce; Léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se příhoda	<b>Pokud selepší na <math>\leq</math> stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce

	<p>pokud se příhoda v průběhu 12 týdnů zlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ekvivalentní 10 mg perorálního prednisonu denně nebo nižší.</p>	<p>v průběhu 12 týdnů zlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ekvivalentní 10 mg perorálního prednisonu denně nebo nižší.</p>	
	<p><b>Pokud nedojde ke zlepšení, zhorší se nebo se vrátí:</b> Léčte jako stupeň 3 nebo 4</p>	<p><b>Pokud nedojde ke zlepšení, zhorší se nebo se vrátí:</b> Léčte jako stupeň 4</p>	<p><b>Pokud nedojde po 48 hod k žádnému zlepšení:</b> Zvažte přidání další imunosupresivní léčby a odešlete ke gastroenterologovi k další léčbě.</p>

## 6. Imunitně podmíněné endokrinopatie

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy závažných endokrinopatií, včetně hypothyreoidismu, hyperthyreoidismu, insuficience nadledvin, diabetes mellitus 1. typu včetně diabetické ketoacidózy, a hypofyzitidy.
- Sledujte pacienta, zda nemá příznaky endokrinopatií (viz níže) a zda nedochází ke změnám funkce štítné žlázy. U pacientů s abnormálními výsledky vyšetření štítné žlázy při zahájení léčby zvažte vhodnou léčbu. Asymptomatickým pacientům s abnormálními výsledky vyšetření štítné žláz lze atezolizumab podat.
- Kontrolujte hladinu glykémie (na začátku léčby, periodicky v průběhu léčby a podle potřeby na základě klinického posouzení). Pro potvrzení hyperglykémie je třeba testovat glukózu a ketony v krvi a moči a vzorek glykémie nalačno.
- Sledujte pacienty, zda nemají příznaky imunitně podmíněného diabetes mellitus, včetně diabetické ketoacidózy.
- Hladiny hypofyzárních hormonů a funkční testy a zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MRI) (s detailními řezy na oblast hypofýzy) mohou pomoci odlišit primární insuficienci hypofýzy od primární insuficience nadledvin.

### Endokrinopatie

#### Příznaky

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| • Únava                         | • Neobvyklé vyprazdňování stolice |
| • Bolest hlavy                  | • Změny hmotnosti                 |
| • Změny duševního stavu         | • Polyurie / polydipsie           |
| • Intolerance horka nebo chladu | • Rozmazané vidění                |
| • Tachykardie nebo bradykardie  |                                   |

Pokud nebude stanovená jiná etiologie, je třeba příznaky endokrinopatií konzervativně považovat za imunitně podmíněné.

Hypothyreoidismus se vyskytl u 4,7 % (122/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®. Hyperthyreoidismus se vyskytl u 1,0 % (25/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®. Insuficience nadledvin se vyskytla u 0,3 % (8/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®. Diabetes mellitus se vyskytl u 0,3 % (8/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®. Hypofyzitida se vyskytla u < 0,1 % (1/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®.



**Tabulka 4: Léčení imunitně podmíněných endokrinopatií**

	<b>Symptomatický hypothyroidismus</b>	<b>Symptomatický hyperthyroidismus</b>	<b>Symptomatická insuficience nadledvin</b> (Pacienti s nevysvětlitelnými příznaky by měli být vyšetřeni na přítomnost endokrinopatií hypofýzy nebo nadledvin)	<b>Hyperglykémie (stupeň 3-4) nebo diabetická ketoacidóza</b> (stupeň 3: hodnota glykémie nalačno > 250 - 500 mg/dl nebo > 13,9 – 27,8 mmol/l; indikovaná hospitalizace; stupeň 4: hodnota glykémie nalačno > 500 mg/dl nebo > 27,8 mmol/l s život ohrožujícími následky)
<b>Léčba přípravkem Tecentriq®/ další léčba a sledování</b>	Ukončete podávání přípravku Tecentriq® dle potřeby; zahajte substituční léčbu tyreoidálními hormony; TSH a klinické posouzení stavu pacienta vždy po 3-5 dnech.	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®; zahajte symptomatickou léčbu včetně antithyreoidální léčby podle potřeby; TSH, volný T3/T4 vždy po 3-5 dnech.	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®; zahajte podle potřeby substituční léčbu fyziologickými kortikosteroidy a mineralokortikoidy nebo hormonální substituci; hladina TSH, prolaktinu a sledování kortizolu může pomoci odlišit primární insuficienci nadledvin od primárního pituitárního procesu; zvažte vhodné zobrazovací vyšetření.	Ukončete podávání přípravku Tecentriq®; potvrďte glykémii nalačno, C-peptid a protilátky proti inzulínu; arteriální krevní plyny na stav metabolismu; zvažte odeslání k endokrinologovi Zahajte substituční léčbu inzulínem a léčbu podle místních doporučení.
<b>Kortikosteroidy</b>	–	–	Léčte úvodní dávkou i.v. metylprednisolonu 1-2 mg/kg denně následovanou po zlepšení příznaků perorálním prednisonem 1-2 mg/kg denně	–
<b>Následné sledování</b>	Opakujte hodnocení stavu pacienta jednou	Opakujte hodnocení stavu pacienta jednou týdně	Opakujte hodnocení stavu pacienta vždy po 1-3 dnech	Jakmile se hyperglykémie nebo diabetická ketoacidóza upraví, opakujte hodnocení stavu pacienta

	týdně			každý cyklus a provádějte náhodné kontroly glykémie a řiďte se místními doporučeními pro léčbu diabetu
	<b>Pokud se stav zlepší:</b> Obnovte podávání přípravku Tecentriq®, až budou příznaky kontrolovány substituční léčbou tyreoidálními hormony a hladiny TSH budou klesat	<b>Pokud se stav zlepší:</b> Obnovte podávání přípravku Tecentriq®, až budou příznaky kontrolovány antithyreoidální léčbou	<b>Pokud se stav zlepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce; léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se příhoda v průběhu 12 týdnů zlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ekvivalentní 10 mg perorálního prednisonu denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li potřeba).	<b>Pokud se stav zlepší a hladiny glykémie budou stabilní při substituční léčbě inzulínem:</b> Obnovte podávání přípravku Tecentriq®
	<b>Pokud nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu: natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq® a odešlete k endokrinologovi i k další léčbě.</b>	<b>Pokud nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu: natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq® a odešlete k endokrinologovi k další léčbě.</b>	<b>Pokud dojde ke zhoršení stavu nebo se symptomatická insuficience nadledvin vrátí, natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq® a odešlete k endokrinologovi k další léčbě.</b>	<b>Pokud nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu bez ohledu na náležitou léčbu diabetu: natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq® a odešlete k endokrinologovi k další léčbě.</b>

DKA: diabetická ketoacidóza; TSH: hormon stimulující štítnou žlázu; T3: trijodothyronin; T4: thyroxin.

**Tabulka 5: Léčení imunitně podmíněných endokrinopatií (pokračování)**

	<p><b>Hypofysitida (panhypopituitarismus) 2. -3. stupně</b> (Stupeň 2: Střední, indikovaná minimální intervence; nebo omezení věku přiměřených instrumentálních každodenních činností; Stupeň 3: Závažné nebo lékařsky významné, ale život přímo neohrožující; indikovaná hospitalizace nebo prodloužení hospitalizace; invalidizující nebo omezující samoobslužné každodenní činnosti)</p>	<p><b>Hypofysitida (panhypopituitarismus) 4. stupně</b> (Stupeň 4: život ohrožující následky nebo indikovaná urgentní intervence)</p>
<p><b>Léčba přípravkem Tecentriq®/ další léčba a sledování</b></p>	<p><b>Ukončete podávání přípravku Tecentriq®, odešlete k endokrinologovi; sledujte hladiny pituitárních hormonů a pituitární funkci; zahajte hormonální substituční léčbu dle potřeby; zobrazení hypofýzy pomocí MRI.</b></p>	<p><b>Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®, odešlete k další péči k endokrinologovi; sledujte hladiny pituitárních hormonů a pituitární funkci; zahajte hormonální substituční léčbu; zobrazení hypofýzy pomocí MRI.</b></p>
<p><b>Kortikosteroidy</b></p>	<p>Léčte i.v. steroidy (metylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně) a po zlepšení stavu přejděte na perorální kortikosteroidy (Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně)</p>	<p>Léčte i.v. steroidy (metylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně) a po zlepšení stavu přejděte na perorální kortikosteroidy (Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně)</p>
<p><b>Následné sledování</b></p>	<p>Opakujte hodnocení stavu pacienta každé 1-3 dny</p>	<p>Kontrolujte denně pacientův stav</p>
	<p><b>Pokud selepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce; léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se příhoda v průběhu 12 týdnůlepší na ≤ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ekvivalentní 10 mg perorálního prednisonu denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li potřeba).</p>	<p><b>Pokud selepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce</p>
	<p><b>Pokud dojde ke zhoršení nebo návratu:</b> Léčte jako stupeň 4.</p>	<p><b>Pokud nedojde k žádnému zlepšení nebo se zhorší:</b> Zvažte přidání další imunosupresivní léčby a odešlete k další péči k endokrinologovi.</p>

## 7. Imunitně podmíněná meningoencefalitida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy meningoencefalitidy  
Sledujte, zda se u pacienta nevyskytl některý z níže uvedených příznaků:
  - Bolest hlavy
  - Změny duševního stavu, zmatenost, změněná nebo snížená úroveň vědomí
  - Světloplachost
  - Záchvat
  - Motorická nebo senzorická dysfunkce
  - Meningeální dráždění, ztuhlost šíje

Vylučte infekční etiologie a etiologie související s onemocněním.

Meningitida se vyskytla u 0,1 % (3/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®.

**Tabulka 6: Léčení imunitně podmíněné meningoencefalitidy**

	<b>Imunitně podmíněná meningoencefalitida</b>
<b>Léčba přípravkem Tecentriq®/ další léčba a sledování</b>	<b>Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®;</b> urgentní CT nebo MRI mozku, lumbální punkce; každodenní klinické posouzení (vyloučení metabolické nebo elektrolytové dysbalance, infekčních etiologií, progresse malignity nebo paraneoplastických syndromů).
<b>Kortikosteroidy</b>	Léčte i.v. kortikosteroidy (methylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně ) a po zlepšení stavu pokračujte perorálními kortikosteroidy (Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně).
<b>Následné sledování</b>	Kontrolujte pacientův stav vždy po 1- 3 dnech
	<b>Pokud se stav zlepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte steroidy po dobu nejméně 1 měsíce.
	<b>Pokud se stav nezlepší po 48 hod nebo se zhorší:</b> Zvažte přidání další imunosupresivní léčby a odešlete k neurologovi k další léčbě.

CT: počítačová tomografie; MRI: zobrazení magnetickou rezonancí.

## 8. Imunitně podmíněné neuropatie

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy myastenického syndromu/myasthenia gravis a syndromu Guillain-Barré

Sledujte, zda se u pacienta nevyskytl některý z níže uvedených příznaků:

### Poruchy motorických a senzorických nervů

- Slabost svalů (včetně očních svalů)
- Unavitelnost
- Obtížné polykání
- Parestezie nebo zhoršená citlivost
- Vzestupná nebo progresivní paralýza
- Slabost dýchacích svalů
- Meningeální dráždění, ztuhlost šíje

Vylučte infekční etiologie a etiologie související s onemocněním.

Neuropatie, včetně syndromu Guillain-Barré a demyelinizační polyneuropatie, se vyskytly u 0,2 % (5/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®. Myasthenia gravis se vyskytla u < 0,1 % (4/6000) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq® v klinických studiích pro různé typy nádorů.

Tabulka 7: Léčení imunitně podmíněných neuropatií

	<b>Myasthenia gravis, myastenický syndrom, syndrom Guillain-Barré</b> (Pacienty je třeba vyšetřit pro vyloučení přítomnosti thymomu a paraneoplastických syndromů, které se mohou projevovat poruchami motorických a senzorických nervů.)
<b>Léčba přípravkem Tecentriq®/ další léčba a sledování</b>	<b>Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®; léčte podle lokálních doporučení; provedte</b> neurologické vyšetření, vyšetření plicních funkcí, autoprotilátky, lumbální punkci, test s edrofoniem, stimulaci nervů, elektromyografii, je-li potřeba. Zvažte odeslání k neurologovi.
<b>Kortikosteroidy</b>	<b>Podle lokálních doporučení u myasthenia gravis a syndromu Guillain-Barré.</b> Zvažte nasazení systémových kortikosteroidů (prednison v dávce od 1 do 2 mg/kg/den nebo ekvivalentní množství).
<b>Následné sledování</b>	Kontrolujte denně stav pacienta
	<b>Pokud se stav zlepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce (pokud byla zahájena léčba kortikosteroidy).
	<b>Pokud nedojde po 48 hod k žádnému zlepšení:</b> Zvažte přidání další imunosupresivní léčby a odešlete k neurologovi k další léčbě.

## 9. Imunitně podmíněná pankreatitida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly pozorovány případy imunitně podmíněné pankreatitidy a zvýšení sérových hladin lipázy a amylázy
- Pacienty je nutné pečlivě sledovat, zda nemají příznaky, které ukazují na akutní pankreatitidu

Pankreatitida, zvýšení sérových hladin lipázy a amylázy se vyskytly u 0,6 % (15/2619) pacientů, kteří dostávali přípravek Tecentriq®.

### Léčení imunitně podmíněné pankreatitidy

<b>NCI CTCAE v4</b>	<b>Zvýšení hladin lipázy a amylázy 3. - 4. stupně</b> (stupeň 3: amyláza/lipáza > 2,0-5,0 x HLN; stupeň 4: amyláza/lipáza > 5,0 x HLN)	<b>Pankreatitida 2. nebo 3. stupně</b> (stupeň 2: elevace enzymů nebo pouze radiologický nále; stupeň 3: závažná bolest, zvracení)	<b>Pankreatitida 4. stupně</b> (život ohrožující následky; indikovaná urgentní intervence)
<b>Léčba přípravkem Tecentriq®/ další léčba</b>	<b>Ukončete podávání přípravku Tecentriq®;</b> sledujte denně hladinu amylázy/lipázy	<b>Ukončete podávání přípravku Tecentriq®;</b> sledujte denně hladinu amylázy/lipázy a klinický stav <b>Léčba pankreatitidy pomocí medikace</b>	<b>Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®;</b> sledujte denně hladinu amylázy/lipázy a klinický stav pacienta <b>Agresivní léčba pankreatitidy pomocí medikace</b>
<b>Kortikosteroidy</b>	i. v. metylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně a po zlepšení příznaků přejděte na perorální prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávku denně	i. v. metylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně a po zlepšení příznaků přejděte na perorální prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávku denně	i. v. metylprednisolon 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávka denně a po zlepšení příznaků přejděte na perorální prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní dávku denně
<b>Následné sledování</b>	Kontrolujte klinický stav vždy po 1-3 dnech <b>Pokud se stavlepší na ≤ stupeň 1:</b> Léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se hodnota sérové lipázy a amylázy v průběhu 12 týdnůlepší na stupeň 0 nebo 1	Kontrolujte klinický stav vždy po 1-3 dnech <b>Pokud se stavlepší na ≤ stupeň 1:</b> Léčbu přípravkem Tecentriq® lze obnovit, pokud se hodnota sérové lipázy a amylázy v průběhu 12 týdnůlepší na stupeň 0 nebo 1 nebo vymizí příznaky	Kontrolujte klinický stav denně <b>Pokud se stavlepší na ≤ stupeň 1:</b> Vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce

	a kortikosteroidy budou sníženy na dávku 10 mg perorálního prednisonu denně nebo ekvivalentní dávku	pankreatitidy a kortikosteroidy budou sníženy na dávku 10 mg perorálního prednisonu denně nebo ekvivalentní dávku	
	<b>Pokud se příznaky vrátí:</b> Léčte jako zvýšení stupně 3 nebo 4, pokud nebudou přítomny příznaky pankreatitidy	<b>Pokud se příznaky vrátí:</b> <b>Natrvalo ukončete léčbu přípravkem Tecentriq® a odešlete ke gastroenterologovi k další léčbě.</b>	<b>Pokud se příznaky zhorší:</b> <b>Zvažte další imunosupresivní léčení a odešlete ke gastroenterologovi k další léčbě.</b>

## 10. Imunitně podmíněná myokarditida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly zjištěny případy imunitně podmíněné myokarditidy.
- U pacientů musí být pečlivě sledován případný výskyt projevů a příznaků akutní myokarditidy.

### Imunitně podmíněná myokarditida

#### Projevy a příznaky

- Dušnost
- Zhoršená odolnost vůči tělesné zátěži
- Únavnost
- Bolest na hrudi
- Otok kotníků nebo nohou
- Nepravidelný srdeční tep
- Mdloba

Vylučte infekční etiologii a etiologii související s onemocněním.

Myokarditida se vyskytla u < 0,1 % (2 z 8 000) pacientů užívajících přípravek Tecentriq® v klinických studiích k léčbě vícečetných nádorových onemocnění.

### Tabulka 8: Léčba imunitně podmíněné myokarditidy

<b>NCI CTCAE v4</b>	<b>Myokarditida 1. stupně</b> Asymptomatické laboratorní výsledky (např. hodnoty B-natriuretického peptidu, BNP) nebo abnormální výsledky vyšetření srdce pomocí zobrazovacích metod	<b>Myokarditida 2. stupně</b> Příznaky při mírně až středně náročné činnosti nebo námaze	<b>Myokarditida 3. nebo 4. stupně</b> 3. stupeň: Těžká myokarditida s klidovými příznaky nebo s příznaky při minimální činnosti nebo námaze; indikovaná intervence 4. stupeň: Život ohrožující následky; indikovaná akutní intervence (např. kontinuální i.v. terapie nebo mechanická hemodynamická podpora)
---------------------	---	---	--

<b>Léčba přípravkem Tecentriq® / další léčba a sledování</b>	Odešlete pacienta ke kardiologovi; zahajte léčbu podle lokálních doporučení.	<b>Vysadíte Tecentriq®;</b> odešlete pacienta ke kardiologovi; každodenně kontrolujte klinický stav <b>Léčba myokarditidy pomocí medikace</b>	<b>Trvale vysadíte Tecentriq®;</b> odešlete pacienta ke kardiologovi; každodenně kontrolujte klinický stav <b>Agresivní léčba myokarditidy pomocí medikace</b>
<b>Kortikosteroidy</b>		Methylprednisolon 1-2 mg/kg i.v. jednou denně nebo ekvivalentní množství a převod na perorální prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní množství denně (po zlepšení příznaků)	Methylprednisolon 1-2 mg/kg i.v. jednou denně nebo ekvivalentní množství a převod na perorální prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní množství denně (po zlepšení příznaků)
<b>Následné sledování</b>		Kontrola každé 1-3 dny  <b>Při zlepšení na ≤ 1. stupeň:</b> Léčbu přípravkem Tecentriq® lze znovu zahájit v případě zlepšení myokarditidy na 0. stupeň nebo na 1. stupeň do 12 týdnů nebo v případě odeznění příznaků myokarditidy, jestliže došlo k omezení kortikosteroidů na ≤ 10 mg perorálního prednisonu nebo ekvivalentní množství denně.	Každodenní kontrola  <b>Při zlepšení na ≤ 1. stupeň:</b> Postupně vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce.
		<b>Při recidivě:</b> <b>Trvale ukončete léčbu přípravkem Tecentriq® a odešlete pacienta ke kardiologovi k další léčbě.</b>	<b>Při zhoršení:</b> <b>Zvažte přidání imunosupresiv a odešlete pacienta ke kardiologovi k další léčbě.</b>



## 11. Imunitně podmíněná nefritida

- Při léčbě přípravkem Tecentriq® byly zjištěny případy imunitně podmíněné nefritidy
- Nejčastějším projevem je asymptomatické zvýšení hladiny kreatininu v séru bez přítomnosti alternativní etiologie (např. prerenální a postrenální příčiny a souběžně podávané léky)
- Pacienti by měli být sledováni z důvodu změn funkce ledvin
- Sledujte, zda se u pacienta nevyskytl některý z níže uvedených příznaků:
  - Zvýšení sérového kreatininu
  - Snížení množství moči
  - Změny vzhledu moči, včetně krve v moči
  - Zadržování tekutin (např. otoky končetin nebo obličeje)
  - Hypertenze
  - Ztráta chuti k jídlu

Pokud nebyla zjištěna alternativní etiologie, projevy a příznaky nefritidy by měly být považovány za nefritidu spojenou s imunitou.

Nefritida se vyskytla u < 0,1 % (1 z 2 619) pacientů užívajících přípravek Tecentriq®.

**Tabulka 9: Léčba imunitně podmíněné nefritidy**

NCI CTCAE v5	Nefritida stupeň 2 (Sérový kreatinin >1,5 – 3,0 x baseline; >1,5 – 3,0 x ULN)	Nefritida stupeň 3-4 (Sérový kreatinin >3,0 x baseline; >3,0 – 6,0 x ULN)
Léčba přípravkem Tecentriq® a sledování	<b>Vysaďte Tecentriq®; kontrolujte funkci ledvin včetně hladin kreatininu; odešlete pacienta k nefrologovi;</b>	<b>Trvale vysaďte Tecentriq®; denně kontrolujte funkci ledvin včetně hladin kreatininu; odešlete pacienta k nefrologovi a zvažte biopsii ledvin</b>
Kortikosteroidy	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní množství	Prednison 1-2 mg/kg nebo ekvivalentní množství
Následné sledování	Kontrola každé 2-3 dny	Každodenní kontrola
	Při zlepšení na ≤ 1. stupeň: Postupně vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce; Léčbu přípravkem Tecentriq® lze znovu zahájit v případě zlepšení na ≤ 1. stupeň během 12 týdnů a jestliže došlo k omezení kortikosteroidů na ≤ 10 mg perorálního prednisonu nebo ekvivalentní množství denně.	<b>Při zlepšení na ≤ 1. stupeň:</b> Postupně vysazujte kortikosteroidy po dobu nejméně 1 měsíce.
	<b>Pokud nedojde ke zlepšení, dojde ke zhoršení nebo návratu:</b> Léčte jako stupeň 3/4	<b>Pokud nedojde ke zlepšení do 48 hodin:</b> Zvažte přidání imunosupresiv.

ULN: horní hranice normálu.

## 12. Reakce související s infuzí

Tabulka 9: Reakce související s infuzí (IRR) přípravku Tecentriq

<b>NCI CTCAE v4</b>	<b>IRR 2. stupně</b> (indikováno přerušeni infuze, ale promptně odpovídá na symptomatickou léčbu)	<b>IRR 3.-4. stupně</b> Stupeň 3: (prolongovaná; návrat příznaků po úvodním zlepšení; indikovaná hospitalizace) Stupeň 4: (život ohrožující následky) Indikovaná urgentní intervence)
<b>Léčba přípravkem Tecentriq® / další léčba</b>	<b>Snižte rychlost infuze nebo přerušete infuzi s přípravkem Tecentriq®;</b> <b>Agresivní symptomatická léčba</b>	<b>Přerušete infuzi s přípravkem Tecentriq®;</b> <b>Agresivní léčba, která může zahrnovat perorální nebo i. v. antihistaminika, antipyretika, epinefrin, glukokortikoidy, bronchodilatátory a kyslík</b>
<b>Sledování (akutní příhoda)</b>	Podle protokolu místního infuzního centra při vzniku IRR	Podle protokolu místního infuzního centra při vzniku IRR; posuďte na oddělení neodkladné péče nebo v nemocnici
<b>Kortikosteroidy</b>	–	Podle místního způsobu léčení IRR
<b>Následné sledování</b>	Opakujte hodnocení podle protokolu místního infuzního centra a na konci infuze	Posuďte na oddělení neodkladné péče nebo v nemocnici
	<b>Pokud se stav zlepší na ≤ stupeň 1:</b> Rychlost infuze při opakovaném zahájení má být poloviční oproti rychlosti infuze, která byla podávána v době vzniku příhody; V dalším cyklu zvažte podání perorální premedikace antihistaminiky a antipyretiky	<b>Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq®</b>
	<b>Pokud nedojde ke zlepšení stavu, zhorší se nebo se vrátí:</b> Léčte jako stupeň 3/4	–