

▼ TECENTRIQ®

İmmün Sistemle İlişkili Advers Olaylara Yönelik Riski Minimize Etmeye İlişkin Önemli Güvenlilik Bilgileri

Sağlık Profesyonelleri İçindir

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya Roche Müstahzarları San. A.Ş.'ye e-posta (istanbul.adversolay@roche.com) veya telefon aracılığı ile (0212 366 90 00) bildirmeniz gerekmektedir.

Tecentriq® (atezolizumab)**İmmün Sistemle İlişkili Advers Olaylara Yönelik Riski Minimize Etmeye İlişkin Önemli Güvenlilik Bilgileri****Sağlık Çalışanlarına Yönelik Bilgiler****Endikasyon****Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri**

Tecentriq®'in, performans durumu ECOG 0-1 olan, EGFR, ALK, ROS negatif, semptomatik beyin metastazı olmayan, lokal ileri ve/veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle daha önce 1-2 basamak kemoterapi almış ve progresyon gelişmiş hastaların tedavisinde tekrar progresyona kadar kullanımı endikedir.

Önemli güvenlilik bilgileri

Bu kılavuzda, Tecentriq® reçete edilirken; immün sistemle ilişkili pnömonit, hepatit, kolit, hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, hipofizit, tip 1 diyabet, miyastenik sendrom/myasthenia gravis, Guillain-Barre sendromu, meningoensefalit, nefrit, pankreatit, miyokardit ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar dahil olmak üzere tanımlanmış belli önemli risklerin yönetimine ilişkin bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Tecentriq® ile tedavi uygulanan tüm hastalara, sağlık mesleği mensupları tarafından immün sistemle ilişkili advers reaksiyonların semptomları ve bunların derhal tedaviyi uygulayan hekime bildirilmesi gerekliliğine ilişkin bir Hasta Uyarı Kartı verilmelidir. Ayrıca, tedavi uygulayan hekimler hastalara Hasta Uyarı Kartı'nı her zaman yanlarında taşımalarını ve kendilerini tedavi edecek her sağlık mesleği mensubuna bunu göstermelerini de söylemelidir.

Hasta Uyarı Kartlarının kopyalarını edinmek isterseniz Roche Türkiye Ürün Güvenliliği Birimi (istanbul.adversolay@roche.com, 0212 366 90 00) ile irtibata geçebilirsiniz.

Daha fazla bilgi için lütfen Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya Roche Müstahzarları San. A.Ş.'ye e-posta istanbul.adversolay@roche.com) veya telefon aracılığı ile (0212 366 90 00) bildirmeniz gerekmektedir.

İmmün sistemle ilişkili advers reaksiyonların yönetimi hakkında daha fazla bilgiyi aşağıdaki bölümlerde bulabilirsiniz:

Tecentriq® nedir? _____	4
Tedaviyle İlişkilendirilen İmmün Sistemle İlişkili Advers Reaksiyonların Fark Edilmesi ve Tedavisi _____	4
İmmün Sistemle İlişkili Pnömonit _____	5
İmmün Sistemle İlişkili Hepatit _____	6
İmmün Sistemle İlişkili Kolit _____	7
İmmün Sistemle İlişkili Endokrinopatiler _____	8
İmmün Sistemle İlişkili Meningoensefalit _____	11
İmmün Sistemle İlişkili Nöropatiler _____	12
İmmün Sistemle İlişkili Pankreatit _____	13
İmmün Sistemle İlişkili Miyokardit _____	14
İmmün Sistemle İlişkili Nefrit _____	15
Tecentriq® İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonlar (IIR) _____	16

Tecentriq® nedir?

PD-L1'in T hücrelerinde bulunan PD-1 ve B7.1 reseptörlerine bağlanması; T hücresi çoğalmasının ve sitokin üretiminin inhibisyonu ile sitotoksik T hücresi aktivitesini baskılar. PD-L1 tümör hücrelerinde ve tümöre infiltre olan immün hücrelerde ekspresyona ulaşabilir ve mikro ortamda antitümör immün yanıtın inhibisyonuna katkıda bulunabilir.

Atezolizumab, doğrudan PD-L1'e bağlanan ve PD-1 ve B7.1 reseptörleri ile etkileşimleri bloke ederek, antitümör immün yanıtının reaktifte edilmesi dahil olmak üzere PD-L1 / PD-1 yolağı aracılı immün yanıtı serbest bırakan; Fc mühendisliği ile elde edilmiş bir hümanize immüno globulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur.

Yaygın advers reaksiyonlar

Tecentriq®'in güvenilirlik profili klinik çalışmalarda metastatik mesane kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 2,619 hastadan elde edilen veriler kullanılarak değerlendirildi. Bu hasta popülasyonunda en yaygın advers reaksiyonlar yorgunluk (%34,3), iştah azalması (%26,2), mide bulantısı (%22,9), dispne (%20,6), deri döküntüsü (%18,7), diyare (%19,3), pireksi (%19,4), asteni (%15,0) kusma (%14,6), artralji (%13,6), ve prurittir (%11,8). Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetlidir (1. veya 2. Derece).

Tedaviyle İlişkilendirilen İmmün Sistemle İlişkili Advers Reaksiyonların Fark Edilmesi ve Tedavisi

Tecentriq® immün sistemle ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmektedir.

- Erken tespit ve zamanında müdahale, immün sistemle ilişkili advers reaksiyonların şiddeti ve süresinin azaltılmasına yardımcı olabilir.
- Advers olaylar için diğer etiyolojiler de dikkate alınmalıdır.

İmmün sistemle ilişkili şüphelenilen advers reaksiyonlar için, etiyolojinin doğrulanması veya diğer sebeplerin dışlanması için yeterli değerlendirme yapıldığından emin olunmalıdır. Advers reaksiyonların şiddetine bağlı olarak:

- Tecentriq®'e ara verilir ve kortikosteroid uygulanır. ≤ 1 dereceye iyileşmenin ardından, kortikosteroid tedavisinin dozu azaltılmaya başlanır ve en az 1 ay süreyle doz azaltmaya devam edilir.
 - o Doz azaltmanın hızlı yapılması advers reaksiyonların kötüleşmesine neden olabilir.
- Advers reaksiyonların iyileşmesi ve ≤ 1. derecede kalması ve günlük kortikosteroid dozunun ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğeri olması halinde, advers reaksiyonların başlama tarihinden sonraki 12 hafta içinde Tecentriq®'e tekrar başlanması düşünülür.
- İkinci kez ≥ 3. derece toksisite meydana gelmesi halinde veya replasman hormonlarıyla kontrol edilen endokrinopatiler dışında 4. derece immün sistemle ilişkili advers reaksiyon meydana gelmesi halinde, Tecentriq® tedavisine kalıcı olarak son verilir.
- İmmün sistemle ilişkili advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımı ile kontrol edilemediği hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler ışığında; başka sistemik immüno supresanların uygulanması düşünülebilir.

İmmün sistemle ilişkili bir advers olayın tedavisi için kortikosteroidlerle immüno supresyon kullanılıyorsa, iyileşme meydana geldiğinde en az bir ay sürecek şekilde dozu azaltarak kesme periyoduna başlanmalıdır.

- Doz azaltmanın hızlı yapılması advers reaksiyonların kötüleşmesine neden olabilir.

Kortikosteroid kullanımına rağmen kötüleşme varsa veya iyileşme meydana gelmiyorsa, kortikosteroid dışında bir immüno supresan tedaviye başlanmalıdır.

Hasta, immüno supresan kortikosteroid dozları veya diğer immüno supresanları kullanırken Tecentriq®'e tekrar başlanmamalıdır.

Tedavi modifikasyonlarına (bu kılavuzda açıklanmıştır) rağmen devam eden immün sistemle ilişkili advers reaksiyonlarda veya advers reaksiyon başlangıç tarihinden itibaren 12 hafta içinde kortikosteroid dozu ≤10 mg oral prednizon veya eşdeğeri düşürülemezse, yine Tecentriq® tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Lütfen her bir immün sistemle ilişkili advers reaksiyon ve bunlara yönelik tedavi önerileri hakkında ayrıntılı bilgi için bir sonraki bölüme bakınız.

¹ Kortikosteroidlerin immüno supresif dozları, günlük >10 mg prednizon PO ya da eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır.

İmmün Sistemle İlişkili Pnömonit

- Ölümcül olgular dahil olmak üzere, Tecentriq® tedavisi ile pnömonit olguları gözlenmiştir.
- Hastalar pnömonit belirti ve semptomları yönünden takip edilmelidir (alttaki bölüme bakınız).

Pnömonit

Belirti ve Semptomlar

- o Solunum güçlükleri veya öksürük
- o Radyografik değişiklikler (örn. fokal buzlu cam opasiteleri, yama görünümü infiltratlar)
- o Dispne
- o Hipoksi

Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Pnömonit, Tecentriq® alan hastaların %2,9'unda (75/2619) meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Pnömonitin Tedavisi

NCI CTCAE v4*	Pnömonit 2. derece (semptomatik, tıbbi girişim gerekir, başlangıca kıyasla kötüleşme görülür)	Pnömonit 3.-4. derece (şiddetli semptomlar; O ₂ gerekir. 4. derece: Yaşamı tehdit edicidir, acil girişim gerekir)
Tecentriq® tedavisi ve izlem	Tecentriq® tedavisi kesilir; günlük olarak takip yapılır; bronkoskopi ve akciğer biyopsisi düşünülür ve bir Göğüs Hastalıkları Uzmanı'na yönlendirilir.	Tecentriq® kalıcı olarak kesilir; günlük olarak takip yapılır; bronkoskopi ve akciğer biyopsisi düşünülür.
Kortikosteroidler	Günlük 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri	Günlük 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri
Takip	1-2 haftada bir belirti ve semptomlar tekrar değerlendirilir.	1-2 haftada bir belirti ve semptomlar tekrar değerlendirilir.
	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde Tecentriq® tedavisine tekrar başlanabilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir.
	İyileşme yoksa, kötüleşme görülürse veya tekrar ederse: 3/4. derece olarak tedavi edilir.	48 saat sonra iyileşme meydana gelmemişse: Tedaviye ek immüno supresan ilaç ilavesi düşünülebilir.

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

İmmün Sistemle İlişkili Hepatit

- Ölümcül olgular dahil olmak üzere, Tecentriq® tedavisi ile hepatit olguları gözlenmiştir.
- Hastalar hepatit belirti ve semptomları yönünden takip edilmelidir (alttaki bölüme bakınız).
- Tecentriq® ile tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında düzenli olarak ve klinik değerlendirmeye göre gerekli görüldüğünde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin takip edilmelidir.

Hepatit

Belirti ve Semptomlar

- o Transaminaz yükselmesi
- o Total bilirubin yükselmesi
- o Sarılık
- o Sağ tarafta abdominal ağrı
- o Yorgunluk

Enfeksiyonlar ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır

Hepatit, Tecentriq® alan hastaların %1.8'inde (47/2619) meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Hepatitin Tedavisi

NCI CTCAE v4*	2. derece Hepatit (AST/ALT >3.0 - 5.0x NÜS ya da bilirubin >1.5 - 3.0x NÜS)	3.-4. derece hepatit (G3: AST/ALT >5.0 - 20.0x NÜS veya bilirubin>3.0 - 10.0x NÜS; G4: AST/ALT >20.0x NÜS veya bilirubin >10.0x NÜS)
Tecentriq® tedavisi ve izlem	>5-7 gün sürmesi halinde Tecentriq®'e ara verilir; 1-3 günde bir LFT'ler tekrar edilir; ultrason veya BT çekilir ve gastroenteroloğa yönlendirilir.	Tecentriq® tedavisi kalıcı olarak kesilir; günlük LFT yapılır; karaciğer biyopsisi düşünülür ve gastroenteroloğa yönlendirilir.
Kortikosteroidler	Tecentriq® tedavisine ara verilmişse günlük 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri	Günlük 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri
Takip	LFT'ler 1-2 haftada bir tekrar değerlendirilir.	3-5 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.
	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde Tecentriq® tedavisine tekrar başlanabilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir.
	İyileşme yoksa, kötüleşme görülürse veya tekrar ederse: 3/4. derece olarak tedavi edilir.	48 saat sonra iyileşme meydana gelmemişse: Tedaviye ek immünoşpresan ilaç ilavesi düşünülebilir.

ALT: alanin aminotransaminaz; AST: aspartat aminotransaminaz; BT: Bilgisayarlı tomografi; LFT: Karaciğer fonksiyon testleri; NÜS: Normal üst sınır

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

İmmün Sistemle İlişkili Kolit

- Tecentriq® tedavisi ile kolit olguları gözlenmiştir.
- Hastalar diyare ve ek kolit semptomları yönünden takip edilmelidir. (alttaki tabloya bakınız)

Kolit

Belirti ve Semptomlar

- o Sulu, cıvık veya yumuşak dışkılama; bağırsak hareketleri veya dışkılama sıklığında artış
- o Karın ağrısı
- o Dışkıda mukus veya kan

Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Kolit, Tecentriq® alan hastaların %1,2'sinde (31/2619) meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Kolutin Tedavisi

NCI CTCAE v4*	2. derece diyare/kolit (başlangıca kıyasla günlük dışkılama sayısında 4-6 artış veya ostomi torbasındaki miktarda orta dereceli artış) veya karın ağrısı, dışkıda mukus ya da kan	3. derece diyare/kolit (başlangıca kıyasla günlük dışkılama sayısında ≥7 artış veya ostomi torbasındaki miktarda şiddetli artış, inkontinans; günlük yaşam ve özbakım faaliyetlerinde kısıtlanma, hastaneye yatış gerekir) veya şiddetli karın ağrısı, peritoneal belirtiler	4. Derece Diyare/Kolit (yaşamı tehdit edici sonuçlar, acil girişim gerekir)
Tecentriq® tedavisi / diğer tedaviler ve izlem	Tecentriq®'e ara verilir, semptomatik tedavi uygulanır, 2-3 günde bir takip yapılır.	Tecentriq®'e ara verilir, semptomatik tedavi uygulanır, günlük takip yapılır.	Tecentriq® tedavisi kalıcı olarak kesilir, semptomatik tedavi uygulanır, günlük takip yapılır, endoskopi ve biyopsi düşünülür.
Kortikosteroidler	Semptomlar >5gün devam eder veya tekrar ederse, günlük olarak 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri	IV steroidlerle (günlük 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi edilir ve iyileşme sağlandığında oral kortikosteroidlere geçiş yapılır (günlük olarak 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri)	IV steroidlerle (günlük 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi edilir ve iyileşme sağlandığında oral kortikosteroidlere geçiş yapılır (günlük olarak 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri)
Takip	Haftada bir tekrar değerlendirme yapılır.	3-5 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.	1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.
	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde Tecentriq® tedavisine tekrar başlanabilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde Tecentriq® tedavisine tekrar başlanabilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir.
	İyileşme yoksa, kötüleşme görülürse veya tekrar ederse: 3/4. derece olarak tedavi edilir.	İyileşme yoksa, kötüleşme görülürse veya tekrar ederse: 4. derece olarak tedavi edilir.	48 saat sonra iyileşme meydana gelmemişse: Ek immünoşpresan ilaç uygulanması düşünülür ve ek tedavi için hasta bir gastroenteroloğa yönlendirilir.

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

İmmün Sistemle İlişkili Endokrinopatiler

- Tecentriq® tedavisi ile hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere tip 1 diyabet ve hipofiziti kapsayan şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir.
- Hastalar endokrinopati semptomları (alt bölüme bakınız) veya tiroit fonksiyonu ve glukoz kontrolündeki değişiklikler açısından takip edilmelidir (tedavi başlangıcında, tedavi sırasında düzenli olarak ve klinik değerlendirmeye göre gerekli görüldüğünde). Başlangıçta tiroit fonksiyon testi sonuçları anormal olan hastaların buna göre tedavi edilmesi düşünülmelidir. Tiroit fonksiyonları anormal ancak asemptomatik olan hastalara atezolizumab verilebilir.
- Hipergliseminin doğrulaması için kan ve idrar glukoz ve keton düzeyleri ve açlık glukoz örneği test edilmelidir.
- Hastalar diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere, immün sistemle ilişkili diyabet belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.
- Hipofiz hormonu düzeyleri, fonksiyon testleri ve beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme (ayrıntılı hipofiz bölümleriyle) birincil hipofiz yetmezliğinin birincil adrenal yetmezlikten ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

Endokrinopatiler

Belirti ve Semptomlar

- o Yorgunluk
- o Baş ağrısı
- o Mental durum değişiklikleri
- o Sıcak veya soğuk intoleransı
- o Taşikardi veya bradikardi
- o Normalin dışında bağırsak hareketi alışkanlıkları
- o Kilo değişikliği
- o Poliüri/polidipsi
- o Bulanık görme

Alternatif bir etiyoloji tespit edilmediği sürece; endokrinopatilerin belirti ve semptomları konservatif olarak immün sistemle ilişkili olarak değerlendirilmelidir.

Tecentriq® alan hastaların %4,7'sinde hipotiroidizm (122/2619) meydana gelmiştir. Hipertiroidizm, Tecentriq® alan hastaların %1,0'sinde (25/2619) meydana gelmiştir. Adrenal yetmezlik, Tecentriq® alan hastaların %0,3'ünde (8/2619) meydana gelmiştir. Diyabet, Tecentriq® alan hastaların %0,3'ünde (8/2619) meydana gelmiştir. Hipofizit, Tecentriq® alan hastaların %0,1'inden azında (1/2619) meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Endokrinopatilerin Tedavi Edilmesi

	Semptomatik hipotiroidizm	Semptomatik hipertiroidizm	Semptomatik adrenal yetmezlik (Açıklanamayan semptomların görüldüğü hastalar hipofiz veya adrenal endokrinopatiler açısından araştırılmalıdır)	Hiperglisemi (3-4. derece) veya diyabetik ketoasidoz (G3: Açlık glukoz değeri >250 - 500 mg/dL veya >13,9 - 27,8 mmol/L; hastaneye yatış gereklidir; 4. derece: Açlık glukoz değeri >500 mg/dL veya >27,8 mmol/L; yaşamı tehdit edici sonuçlar mevcuttur)
Tecentriq® tedavisi / diğer tedaviler ve izlem	Tecentriq® tedavisine ara verilir, gerektiğinde tiroit replasman tedavisi uygulanır, 3-5 günde bir TSH ve klinik değerlendirme yapılır.	Tecentriq® tedavisine ara verilir, gerektiğinde antitiroit tıbbi ürünü dahil olmak üzere semptomatik tedaviye başlanır; TSH, serbest T3/ T4 3-5 günde bir değerlendirilir.	Tecentriq® tedavisine ara verilir, gerekiyorsa fizyolojik kortikosteroid ve mineral kortikoid replasmanı ya da hormon replasmanı tedavisine başlanır. TSH, prolaktin ve sabah kortizol düzeyleri, birincil adrenal yetmezlikle birincil hipofiz prosenin birbirinden ayırt edilmesini kolaylaştırabilir; uygun görüntüleme yöntemleri düşünülmelidir.	Tecentriq® tedavisine ara verilir, açlık glukoz düzeyi, C-peptid ve anti insülin antikoları ve metabolik durum için arteriyel kan gazı düzeyi doğrulanır; endokrinoloğa yönlendirilmesi düşünülür. Yerel kılavuzlar uyarınca insülin replasmanı ve yönetimine başlanır.
Kortikosteroidler			Günlük 1-2 mg/kg IV metilprednizolon başlangıç dozu ile başlanır ve ardından semptomlar iyileştiğinde günlük oral prednizon 1-2 mg ile devam edilir.	
	Haftada bir tekrar değerlendirme yapılır.	Haftada bir tekrar değerlendirme yapılır.	1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.	Hiperglisemi veya DKA iyileştiğinde, her bir siklus rastgele kan glukoz düzeyiyle ve yerel diyabet tedavisi kılavuzu uyarınca tekrar değerlendirilir.
Takip	İyileşirse: Semptomlar tiroit replasman tedavisi ile kontrol altına alındığında ve TSH düzeyleri düşmeye başladığında Tecentriq®'e tekrar başlanır.	İyileşirse: Semptomlar antitiroit tıbbi ürünü ile kontrol altına alındığında tekrar Tecentriq®'e başlanır.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde ve hasta replasman tedavisiyle stabil hale geldiğinde (gerekiyorsa) tedaviye tekrar başlanabilir.	İyileşirse ve glukoz düzeyleri insülin replasmanı ile stabil kalırsa: Tecentriq®'e tekrar başlanır.
	İyileşme yoksa veya kötüleşme varsa: Tecentriq® kalıcı olarak kesilir ve ek tedavi için hasta bir endokrinoloğa yönlendirilir.	İyileşme yoksa veya kötüleşme varsa: Tecentriq® kalıcı olarak kesilir ve ek tedavi için hasta bir endokrinoloğa yönlendirilir.	Kötüleşme varsa veya semptomatik adrenal yetmezlik tekrar ederse: Tecentriq® kalıcı olarak kesilir ve hasta ek tedavi için endokrinoloğa yönlendirilir.	Gereken diyabet tedavisi uygulandığı halde iyileşme yoksa veya kötüleşme varsa: Tecentriq® kalıcı olarak kesilir ve ek tedavi için hasta endokrinoloğa yönlendirilir.

DKA: Diyabetik ketoasidoz; TSH: Tiroit stimulan hormon, T3: Triiyodotironin; T4: tiroksin

	Hipofizit (pan-hipopitüitarizm) 2-3. derece (G2: Orta dereceli, minimal girişim gerekir veya kısıtlayıcı, yaşa uygun enstrümental ADL; G3: Şiddetli veya tıbbi olarak anlamlı ancak acil yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye kaldırma veya hastanede kalış süresinin uzatılması gerekir; engellilik meydana getirici veya öz bakım ADL'lerini kısıtlayıcı.)	Hipofizit (pan-hipopitüitarizm) 4. derece (G4: Yaşamı tehdit edici sonuçlar mevcuttur veya acil girişim gerekir)
Tecentriq® tedavisi / diğer tedaviler ve izlem	Tecentriq® tedavisine ara verilir, endokrinoloğa yönlendirilir; hipofiz hormon düzeyleri ve hipofiz fonksiyonu takip edilir, gerekirse hormon replasman tedavisinden başlanır, MR ile hipofiz görüntülenir.	Tecentriq® tedavisine kalıcı olarak son verilir, endokrinoloğa yönlendirilir; hipofiz hormon düzeyleri ve hipofiz fonksiyonu takip edilir, gerekirse hormon replasman tedavisinden başlanır, MR ile hipofiz görüntülenir.
Kortikosteroidler	IV steroidlerle (günlük 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi edilir ve iyileşme sağlandığında oral kortikosteroidlere geçiş yapılır (günlük olarak 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri)	IV steroidlerle (günlük 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi edilir ve iyileşme sağlandığında oral kortikosteroidlere geçiş yapılır (günlük olarak 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri)
Takip	1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.	Günlük olarak tekrar değerlendirme yapılır.
	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde ve hasta replasman tedavisiyle stabil hale geldiğinde (gerekirse) tedaviye tekrar başlanabilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir.
	Kötüleirse veya tekrar ederse: 4. derece olarak tedavi edilir.	İyileşme yoksa veya kötüleşme varsa: Ek immünoşüpresan ilaç uygulanması düşünülür ve ek tedavi için hasta bir endokrinoloğa yönlendirilir.

ADL: günlük yaşam aktiviteleri

İmmün Sistemle İlişkili Meningoensefalit

- Tecentriq® tedavisi ile Meningoensefalit olguları gözlenmiştir.
- Hastalar, menenjit veya ensefalit belirti ve semptomları yönünden takip edilmelidir (alttaki bölüme bakınız).

Meningoensefalit

Belirti ve Semptomlar

- o Baş ağrısı
- o Mental durum değişikliği, konfüzyon, bilinç düzeyinde değişiklik veya depresyon
- o Fotofobi
- o Nöbet
- o Motor veya sensör işlev bozukluğu
- o Meningeal iritabilite, nukal rijidite

Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Menenjit, Tecentriq® alan hastaların %0,1'inde (3/2619) meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Meningoensefalitin Tedavisi

	İmmün sistemle ilişkili meningoensefalit
Tecentriq® tedavisi ve izlem	Tecentriq® tedavisi kalıcı olarak kesilir , acilen CT veya MR çekilir, lomber ponksiyon yapılır; günlük olarak klinik değerlendirme yapılır (metabolik veya elektrolit dengesizliği, enfeksiyöz etiyoloji, malignite progresyonu veya paraneoplastik sendrom olasılığı dışlanır).
Kortikosteroidler	IV kortikosteroidlerle (günlük 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi edilir ve iyileşme sağlandığında oral kortikosteroidlere geçiş yapılır (günlük olarak 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğer).
Takip	1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.
	≤1. dereceye iyileşmişse: Steroidler en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir.
	48 saat sonra iyileşme yoksa veya kötüleşme varsa: Ek immünoşüpresan ilaç uygulanması düşünülür ve ek tedavi için bir nöroloğa yönlendirilir.

CT: bilgisayarlı tomografi; MR: manyetik rezonans görüntüleme

İmmün Sistemle İlişkili Nöropatiler

- Tecentriq® tedavisi uygulanan hastalarda miyastenik sendrom/myasthenia gravis ve Guillain-Barre sendromu gözlenmiştir.
- Hastalar, immün sistemle ilişkili nöropati belirti ve semptomları yönünden takip edilmelidir (alttaki tabloya bakınız).

Motor ve Duyusal Sinir Bozuklukları

Belirti ve Semptomlar

- Kas güçsüzlüğü (oküler kaslar dahil)
- Kolay yorulma
- Yutkunma güçlüğü
- Parestezi veya duylarda değişiklik
- Asendan veya progresif paralizi
- Respiratuar kas zayıflığı
- Meningeal iritabilite, nukal rijidite

Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Tecentriq® alan hastaların %0,2'sinde (5/2619) Guillain-Barre sendromu ve demiyeline edici polinöropati dahil olmak üzere nöropatiler meydana gelmiştir. Birden fazla tümör tipi için klinik çalışmalarda Tecentriq® alan hastaların <%0,1'inde (4/6,000) myasthenia gravis meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Nöropatilerin Tedavisi

	Myasthenia Gravis, Miyastenik sendrom, Guillain-Barre sendromu (hastalar timoma ve motor ve sensör sinir bozukluklarıyla bir arada görülebilen paraneoplastik sendrom varlığı yönünden araştırılmalıdır)
Tecentriq® tedavisi /diğer tedaviler ve izlem	Tecentriq® kalıcı olarak kesilir; kurumsal kılavuzlara göre tedavi uygulanır; duruma göre nörolojik değerlendirme, pulmoner fonksiyon testleri, oto antikolar, lomber ponksiyon, edrofonyum testi, sinir stimülasyonu, elektromiyografi uygulanır. Hastanın nöroloğa yönlendirilmesi düşünülür.
Kortikosteroidler	Myasthenia Gravis ve Guillain-Barre sendromu için kurumsal kılavuzlara göre. Sistemik kortikosteroidlere başlanması (Günlük 1-2mg/kg prednizon veya eşdeğeri) düşünülmalıdır.
Takip	Günlük olarak tekrar değerlendirme yapılır
	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir. (kortikosteroid başlanmışsa)
	48 saat sonra iyileşme meydana gelmemişse: Ek immünosupresan ilaç uygulanması düşünülür ve ek tedavi için hasta bir nöroloğa yönlendirilir.

İmmün Sistemle İlişkili Pankreatit

- Tecentriq® tedavisiyle birlikte immün sistemle ilişkili pankreatit ve serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artış olguları gözlenmiştir.
- Hastalar akut pankreatiti düşündürecek belirti ve semptomlar yönünden yakından takip edilmelidir.

Tecentriq® alan hastaların %0,6'inde (15/2619) pankreatit ve serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artış meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Pankreatitin Tedavisi

NCI CTCAE v4*	Amilaz veya Lipaz yükselmesi, 3-4. derece (G3: Amilaz/lipaz >2.0-5.0x NÜS; 4. derece: Amilaz/lipaz >5.0x NÜS)	2. veya 3. derece pankreatit (2. derece: Enzimlerde yükselme veya sadece radyolojik bulgular; 3. derece: Şiddetli ağrı, kusma)	4. derece pankreatit (Yaşamı tehdit edici sonuçlar; acil girişim gerekir).
Tecentriq® tedavisi / diğer tedaviler ve izlem	Tecentriq®'e ara verilir; amilaz ve lipaz düzeylerinin günlük takibi yapılır.	Tecentriq®'e ara verilir; Amilaz ve lipaz düzeyleri ve klinik durum günlük olarak takip edilir. Pankreatitin tıbbi tedavisi.	Tecentriq® tedavisi kalıcı olarak kesilir; amilaz ve lipaz düzeyleri ve klinik durum günlük olarak takip edilir. Pankreatit için agresif tıbbi tedavi uygulanır.
Kortikosteroidler	Günlük 1-2 mg/kg IV Metilprednizolon veya eşdeğeri başlanır ve oral prednizon veya eşdeğerine geçiş yapılır (semptomlar iyileştiğinde).	Günlük 1-2 mg/kg IV Metilprednizolon veya eşdeğeri başlanır ve oral prednizon veya eşdeğerine geçiş yapılır (semptomlar iyileştiğinde).	Günlük 1-2 mg/kg IV Metilprednizolon veya eşdeğeri başlanır ve oral prednizon veya eşdeğerine geçiş yapılır (semptomlar iyileştiğinde).
Takip	1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.	1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır.	Günlük olarak tekrar değerlendirme yapılır
	≤1. dereceye iyileşmişse: Serum amilaz ve lipaz düzeyleri 12 hafta içinde 0 veya 1. dereceye gerileyerek iyileştiğinde ve günlük kortikosteroid dozu ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde Tecentriq® tedavisine devam edilebilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Serum amilaz ve lipaz düzeyleri 12 hafta içinde 0 veya 1. dereceye gerileyerek iyileştiğinde veya pankreatit semptomları iyileştiğinde ve günlük kortikosteroid dozu ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde Tecentriq® tedavisine devam edilebilir.	≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir.
	Tekrar ederse: Pankreatit belirti ve semptomu görülmediği sürece 3 veya 4. derece yükselme olarak tedavi edilir.	Tekrar ederse: Tecentriq® kalıcı olarak kesilir ve ek tedavi için hasta gastroenteroloğa yönlendirilir.	Kötüleirse: Ek immünosupresan ilaç uygulanması düşünülür ve ek tedavi için hasta bir gastroenteroloğa yönlendirilir.

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

İmmün Sistemle İlişkili Miyokardit

- Tecentriq® tedavisi ile immün sistemle ilişkili miyokardit olguları gözlenmiştir.
- Hastalar akut miyokarditi düşündürecek belirti ve semptomlar yönünden yakından takip edilmelidir.

İmmün sistemle ilişkili miyokardit

Belirti ve Semptomlar

- o Nefes darlığı
- o Egzersiz toleransında azalma
- o Kolay yorulma
- o Göğüs ağrısı
- o Ayak bilekleri veya bacaklarda şişme
- o Düzensiz kalp atışı
- o Bayılma

Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Birden fazla tümör tipi için klinik çalışmalarda Tecentriq® alan hastaların <%0,1'inde (2/8,000) miyokardit meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Miyokarditin Tedavisi

NCI CTCAE v4*	1. derece Miyokardit Laboratuvar (örn. BNP [B-Natriüretik Peptid]) veya kardiyak görüntüleme anomalileri ile asemptomatiktir.	2. derece Miyokardit Hafif ila orta şiddetli aktivite veya yorgunlukla birlikte görülen semptomlar	3. veya 4. derece Miyokardit G3: İstirahat veya minimal düzeyde aktivite sırasında semptomlar ya da yorgunluk görülen, şiddetli; girişim gerekir 4. derece: Yaşamı tehdit edici sonuçlar mevcuttur veya acil girişim gerekir (örn. sürekli IV tedavi veya mekanik hemodinamik destek)
Tecentriq® tedavisi / diğer tedaviler ve izlem	Hasta bir kardiyoğa yönlendirilir; kurumsal kılavuzlar uyarınca tedaviye başlanır.	Tecentriq® tedavisine ara verilir, Hasta bir kardiyoğa yönlendirilir, klinik durum günlük olarak takip edilir. Miyokarditin tıbbi tedavisi.	Tecentriq® tedavisi kalıcı olarak kesilir, Hasta bir kardiyoğa yönlendirilir, klinik durum günlük olarak takip edilir. Miyokardit için agresif medikal tedavi uygulanır.
Kortikosteroidler		Günlük 1-2 mg/kg IV Metilprednizolon veya eşdeğeri başlanır ve oral prednizon veya eşdeğerine geçiş yapılır (semptomlar iyileştiğinde).	Günlük 1-2 mg/kg IV Metilprednizolon veya eşdeğeri başlanır ve oral prednizon veya eşdeğerine geçiş yapılır. (semptomlar iyileştiğinde).
Takip		1-3 günde bir tekrar değerlendirme yapılır. ≤1. dereceye iyileşmişse: Miyokardit 12 hafta içinde 0 veya 1. dereceye gerileyerek iyileştiğinde ve günlük kortikosteroid dozu ≤ 10 mg oral prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde Tecentriq® tedavisine devam edilebilir. Tekrar ederse: Tecentriq® kalıcı olarak kesilir ve ek tedavi için hasta kardiyoğa yönlendirilir.	Günlük olarak tekrar değerlendirme yapılır. ≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir. Kötüleirse: Ek immünoşpresan ilaç uygulanması düşünülür ve ek tedavi için hasta bir kardiyoğa yönlendirilir.

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

İmmün Sistemle İlişkili Nefrit

- Tecentriq® tedavisi ile nefrit olguları gözlemlenmiştir.
- En yaygın klinik tablo, alternatif etiyolojilerin yokluğunda (örneğin; prerenal ve postrenal nedenler ve eş zamanlı ilaç tedavileri) serum kreatinin düzeyinde görülen asemptomatik artıştır.
- Hastaları aşağıdaki belirti ve semptomlar açısından izleyiniz.
- Hastalar renal fonksiyondaki değişimler açısından izlenmelidir.

Nefrit

Belirti ve Semptomlar

- o Serum kreatinin düzeyinde artma
- o İdrar miktarında azalma
- o İdrarda kan da dahil olmak üzere idrar görünümündeki değişimler
- o Sıvı tutulumu (örn., ekstremitelerde veya yüzde şişme)
- o Hipertansiyon
- o İştah kaybı

Alternatif bir etiyoloji tanımlanmadığı takdirde, nefrit belirti ve semptomları immünite ile ilişkili nefrit olarak değerlendirilmelidir.

Nefrit, Tecentriq® alan hastaların < %0,1'inden azında (1/2,619) meydana gelmiştir.

İmmün Sistemle İlişkili Nefritin Tedavisi

NCI CTCAE v5	2. derece Nefrit (Serum kreatinin >1.5 - 3.0 x başlangıç; >1.5 -3.0 x NÜS)	3. veya 4. derece nefrit (Serum kreatinin >3.0 x başlangıç; >3.0 - 6.0 x NÜS)
Tecentriq® tedavisi ve izlem	Tecentriq® tedavisini durdurun; kreatinin de dahil olmak üzere durum düzelinceye kadar böbrek fonksiyonunu yakından izleyin; hastayı nefroloğa yönlendirin.	Tecentriq® tedavisini tamamen bırakın; kreatinin de dahil olmak üzere durum düzelinceye kadar günlük olarak böbrek fonksiyonunu izleyin; hastayı bir nefroloğa yönlendirin ve böbrek biyopsisini göz önünde bulundurun.
Kortikosteroidler	Günlük 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri	Günlük 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri
Takip	2-3 günde bir belirti ve semptomlar tekrar değerlendirilir. ≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroidler en az 1 ay süreyle doz azaltılarak kesilir; olayın 12 hafta içinde ≤1. dereceye iyileşmesi ve kortikosteroidlerin günlük 10 mg prednizon veya daha düşük doza indirilmiş olması halinde Tecentriq® tedavisine tekrar başlanabilir. İyileşme yoksa, kötüleşme görülürse veya tekrar ederse: 3/4. derece olarak tedavi edilir.	Belirtileri ve semptomlar günlük olarak tekrar değerlendirilir. ≤1. dereceye iyileşmişse: Kortikosteroid dozu en az 1 ay süreyle azaltılarak kesilir. 48 saat sonra iyileşme meydana gelmemişse: Tedaviye ek immünoşpresan ilaç ilavesi düşünülebilir.

NÜS: Normal üst sınır

Tecentriq® İnfüzyonuyla İlişkili Reaksiyonlar (IIR)

NCI CTCAE v4*	IIR 2. derece (infüzyonun kesilmesi gerekir ancak semptomatik tedaviye hızlı yanıt verir)	IIR 3.-4. derece 3. derece: (Uzun sürelidir; ilk iyileşmenin ardından semptomlar tekrar eder, hastaneye yatış gerekir) 4. derece: (Yaşamı tehdit edici sonuçlar; acil girişim gerekir)
Tecentriq® tedavisi / diğer tedaviler	İnfüzyon hızı yavaşlatılır veya Tecentriq® infüzyonu kesilir. Agresif semptomatik tedavi uygulanır.	Tecentriq® infüzyonuna son verilir; Oral veya IV antihistaminler, antipiretikler, epinefrin, glukokortikoidler, bronkodilatörler ve oksijen dahil olmak üzere agresif tıbbi tedavi.
İzlem (akut olay)	Kliniğin infüzyon ilişkili reaksiyon protokolü uyarınca	Kliniğin infüzyon ilişkili reaksiyon protokolü uyarınca; Acil Serviste veya Hastanede Değerlendirilir.
Kortikosteroidler	-	IIR'nin yerel medikal yönetimine göre
Takip	Kliniğin infüzyon ilişkili reaksiyon protokolüne göre ve infüzyonun sonunda tekrar değerlendirilir.	Acil Serviste veya Hastanede Değerlendirilir.
	≤1. Dereceye iyileşmişse: Tekrar başladığında infüzyon hızı, olay başladığı sırada devam etmekte olan infüzyon hızının yarısı olmalıdır. Bir sonraki siklusta, antihistamin veya antipiretik içeren oral ilaç uygulaması düşünülmelidir.	Tecentriq kalıcı olarak kesilir.
	İyileşme yoksa, kötüleşme görülürse veya tekrar ederse: 3/4. Derece olarak tedavi edilir.	-

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events



TECENTRIQ®
atezolizumab

Sağlık Profesyonelleri İçindir

Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya Roche Müstahzarları San. A.Ş.'ye e-posta (istanbul.adversolay@roche.com) veya telefon aracılığı ile (0212 366 90 00) bildirmeniz gerekmektedir.