

EDUKAČNÍ MATERIÁL

OPDIVO®

(nivolumab)

koncentrát pro infuzní roztok



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

Průvodce zvládáním imunitně podmíněných nežádoucích účinků

Terapeutické indikace

Melanom¹

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie při léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)¹

Přípravek OPDIVO je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých.

Informace důležité pro bezpečnost léčby

Účelem tohoto průvodce je poskytnout informace o léčebných postupech pro zvládání známých závažných nežádoucích účinků při léčbě melanomu a NSCLC přípravkem nivolumab, jako je imunitně podmíněná pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida a renální dysfunkce, endokrinopatie, vyrážka a jiné nežádoucí účinky.

Všichni pacienti léčení přípravkem nivolumab musí dostat Kartu pacienta, která obsahuje informace o symptomech těchto závažných nežádoucích účinků a o nutnosti bezodkladně o nich informovat svého ošetřujícího lékaře. Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem OPDIVO a poučit ho, že má Kartu pacienta nosit neustále u sebe a předložit ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který mu bude poskytovat zdravotní péči. Karty pacienta pro Vaše pacienty obdržíte poštou nebo přímo od medicínského reprezentanta společnosti Bristol-Myers Squibb.

K získání kompletních informací o bezpečnosti léčby přípravkem Opdivo prostudujte, prosím, rovněž Souhrn informací o přípravku:

http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz. Pokud se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Podezření na nežádoucí účinky mohou být také hlášena farmakovigilančnímu oddělení společnosti Bristol-Myers Squibb, a to telefonicky na číslo +420 221 016 111, nebo faxem na číslo +420 221 016 912, nebo emailem na adresu safety_czech@bms.com.

Projděte si následující kapitoly a seznamte se s léčbou imunitně podmíněných nežádoucích účinků

Co je Nivolumab?

Jak rozpoznat a léčit nežádoucí účinky spojené s léčbou

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná kolitida

Imunitně podmíněná hepatitida

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná vyrážka

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Úprava léčby při imunitně podmíněných nežádoucích účincích

Co je Nivolumab?¹

Nivolumab podporuje imunitní systém v boji proti tumorům zvýšením aktivity T-buněk. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk a bylo dokázáno, že se účastní kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk a zablokování sekrece cytokinů. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk včetně protinádorové odpovědi blokádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.¹

Nejčastější nežádoucí účinky¹

Melanom

- V datovém souboru sloučeném ze dvou studií fáze 3 zkoumajících melanom (CA209066 a CA209037) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (33 %), vyrážka (20 %), svědění (18 %), průjem (16 %) a nauzea (14 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

NSCLC

- V datovém souboru sloučeném ze dvou studií zkoumajících skvamózní NSCLC (CA209017 a CA209063) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$ pacientů) únava (33%), snížená chuť k jídlu (15 %) a nauzea (12 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

CA209037 - randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zahrnující pacienty, kteří progredovali při nebo po léčbě ipilimumabem, a pokud byli pozitivní na mutaci BRAF V600, pak progredovali při léčbě inhibitory BRAF kinázy nebo po ní. Celkem 405 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n=272) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo chemoterapii (n=133), která byla podávána dle volby zkoušejícího, a to buď dakarbazin (1 000 mg/m² každé 3 týdny), nebo karboplatina (AUC 6 každé 3 týdny) a paklitaxel (175 mg/m² každé 3 týdny).

CA209066 - randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší), s potvrzeným, dosud neléčeným, BRAF wild-type melanomem ve stadiu III nebo IV a se skóre fyzické aktivity podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1. Celkem 418 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n=210) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo dakarbazin (n=208) v dávce 1000 mg/m² každé 3 týdny.

CA209017 - randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší) s metastatickým skvamózním NSCLC, kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii platinovým dubletem a s ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Celkem 272 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (N = 135), nebo docetaxel v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 137).

CA209063 - jednoramenná, otevřená studie na 117 pacientech s lokálně pokročilým nebo metastatickým skvamózním NSCLC po dvou nebo více terapeutických režimech.

Jak rozpoznat a léčit nežádoucí účinky spojené s léčbou

Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky¹

- Včasné rozpoznání nežádoucích účinků a včasná intervence je důležitou součástí správného použití nivolumabu.
- Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně do 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek nivolumabu se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby nivolumabem.

Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, má být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce¹

- Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nežádoucího účinku.¹
- Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.¹
- K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.¹

Nivolumab nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu.¹

Léčba nivolumabem má být trvale ukončena v případě:¹

- závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků,
- jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků,
- imunitně podmíněných nežádoucích účinků 2. a 3. stupně, které přetrvávají i po úpravách léčby,
- nemožnosti snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně.

Imunitně podmíněná pneumonitida¹

- Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální onemocnění plic, včetně fatálních případů.
- U pacientů mají být monitorovány symptomy pneumonitidy (viz níže).

Pneumonitida¹

Symptomy:

- ztížené dýchání či kašel,
- rentgenové změny (např. ohniskové opacity mléčného skla, ložiskové filtráty),
- dušnost,
- hypoxie.

Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

Melanom (CA209037 a CA209066)¹

Ve studiích fáze 3 zkoumajících léčbu melanomu nivolumabem (CA209066 a CA209037) byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění, hlášen u 2,3 % pacientů (11/474). Všechny tyto nežádoucí účinky byly 1. nebo 2. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹	Střední doba do vyléčení:¹	Počet vyléčených:¹
2,1 měsíce (rozpětí: 0,8-5,1)	1,4 měsíce (rozpětí: 0,2-2,8)	8 pacientů (73 %)

NSCLC (CA209017 a CA209063)¹

Ve dvou studiích zkoumajících léčbu NSCLC nivolumabem (CA209017 a CA209063) byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění, hlášen u 5,2 % pacientů (13/248). Nežádoucí účinky stupně 2 a 3 byly hlášeny u 2,8 % (7/248), resp. u 1,6 % (4/248) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹	Střední doba do vyléčení:¹	Počet vyléčených:¹
11,6 týdnů (rozpětí: 2,6-85,1)	3,9 týdnů (rozpětí: 0,6-13,4)	13 pacientů (100 %)

Léčba plicních imunitně podmíněných nežádoucích účinků¹

U pacientů mají být monitorovány symptomy pneumonitidy a vyloučena infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním.¹

Závažnost pneumonitidy (NCI CTCAE v4)	Pneumonitida 2. stupně (symptomatická)	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně
Úprava léčby a sledování	Vysaďte nivolumab, dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Steroidy	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba¹

2. stupeň závažnosti	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 2-4 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná kolitida¹

- Při léčbě nivolumabem byly pozorovány závažné průjmy nebo kolitida.
- U pacientů má být monitorován výskyt průjmu a dalších symptomů kolitidy (viz níže).

Průjem a kolitida¹

Symptomy:

- vodnatá, řídká či měkká stolice,
- bolest břicha,
- hlen nebo krev ve stolici.

Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

Melanom (CA209037 a CA209066)¹

Ve studiích fáze 3 zkoumajících léčbu melanomu nivolumabem (CA209066 a CA209037) byl výskyt průjmu či kolitidy hlášen u 16,5 % pacientů (78/474). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 3,2 % (15/474) pacientů, resp. 1,3 % (6/474) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹ 1,9 měsíců (rozpětí: 0,0-13,3)	Střední doba do vyléčení:¹ 0,3 měsíce (rozpětí: 0,0-12,5 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 68 pacientů (88 %)
--	---	---

⁺označuje cenzurované sledování

NSCLC (CA209017 a CA209063)¹

Ve dvou studiích zkoumajících léčbu NSCLC nivolumabem (CA209017 a CA209063) byl výskyt průjmu či kolitidy hlášen u 9,3 % pacientů (23/248). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 2 % (5/248), resp. 1,6 % (4/248) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹ 5,6 týdnů (rozpětí: 0,1-91,0)	Střední doba do vyléčení:¹ 2,0 týdny (rozpětí: 0,1-31,0)	Počet vyléčených:¹ 19 pacientů (83 %)
---	--	---

Léčba gastrointestinálních imunitně podmíněných nežádoucích účinků¹

U pacientů má být monitorován výskyt průjmu a dalších symptomů kolitidy. Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

Závažnost průjmu či kolitidy (NCI CTCAE v4)	Průjem nebo kolitida 2. stupně	Průjem nebo kolitida 3. stupně	Průjem nebo kolitida 4. stupně
Úprava léčby a sledování	Vysaďte nivolumab, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.		Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Steroidy	Jestliže potíže přetrvávají, řešte je kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba¹

2. stupeň závažnosti	3. stupeň závažnosti
Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba.	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů.
Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná hepatitida¹

- Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná hepatitida.
- U pacientů má být monitorován výskyt symptomů hepatitidy (viz níže).

Hepatotoxicita¹

Symptomy:

- zvýšení transamináz,
- zvýšení celkového bilirubinu,
- zežloutnutí kůže či očního bělma (žloutenka),
- bolest na pravé straně břicha,
- únava.

Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

Melanom (CA209037 a CA209066)¹

Ve studiích fáze 3 zkoumajících léčbu melanomu nivolumabem (CA209066 a CA209037) byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 6,8 % pacientů (32/474). Nežádoucí účinky 2., 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,8 % (4/474), resp. 1,5 % (7/474) a 0,4 % (2/474) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹ 2,8 měsíců (rozpětí: 0,5-14,0)	Střední doba do vyléčení:¹ 0,7 měsíců (rozpětí: 0,2-9,6 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 26 pacientů (81%)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

NSCLC (CA209017 a CA209063)¹

Ve dvou studiích zkoumajících léčbu NSCLC nivolumabem (CA209017 a CA209063) byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 1,2 % pacientů (3/248). Nežádoucí účinky stupně 2 byly hlášeny u 0,4 % (1/248) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 3.-5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹ 25,1 týdnů (rozpětí: 4,1-31,1)	Střední doba do vyléčení:¹ 4,1 týdnů (rozpětí: 2,9-22,3 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 2 pacienti (67%)
--	--	---

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba jaterních imunitně podmíněných nežádoucích účinků¹

Závažnost vyhodnocení výsledku jaterních testů (NCI CTCAE v4)	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně
Úprava léčby a sledování	Vysaďte nivolumab dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Steroidy	Jestliže přetrvává zvýšení laboratorních hodnot, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba

2. stupeň závažnosti	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce¹

- Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná nefritida či renální dysfunkce.
- U pacientů má být monitorován výskyt symptomů nefritidy a renální dysfunkce (viz níže).

Nefrotoxicita¹

Symptomy:

- asymptomatický nárůst kreatininu v séru,
- jiné abnormální výsledky testů funkce ledvin,
- snížený objem moči.

Je třeba vyloučit etiologii spojenou se základním onemocněním.

Melanom (CA209037 a CA209066)¹

Ve studiích fáze 3 zkoumajících léčbu melanomu nivolumabem (CA209066 a CA209037) byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 1,9 % pacientů (9/474). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,2 % (1/474) resp. 0,6 % (3/474) pacientů. V těchto studiích nebyla hlášena nefritida či renální dysfunkce 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹ 3,5 měsíce (rozpětí: 0,9-6,4)	Střední doba do vyléčení:¹ 1,25 měsíců (rozpětí: 0,5-4,7 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 7 pacientů (78%)
---	---	---

⁺označuje cenzurované sledování

NSCLC (CA209017 a CA209063)¹

Ve dvou studiích zkoumajících léčbu NSCLC nivolumabem (CA209017 a CA209063) byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 3,2 % pacientů (8/248). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,2 % (3/248), resp. 0,4 % (1/248) pacientů. V těchto studiích nebyla hlášena nefritida či renální dysfunkce 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední doba do nástupu:¹ 10,5 týdnů (rozpětí: 2,1-27,0)	Střední doba do vyléčení:¹ 5,9 týdnů (rozpětí: 0,7-37,6 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 5 pacientů (71%)
--	--	---

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba renálních imunitně podmíněných nežádoucích účinků¹

U pacientů má být monitorován výskyt symptomů nefritidy a je třeba vyloučit etiologii spojenou se základním onemocněním.¹

Závažnost zvýšení kreatininu v séru (NCI CTCAE v4)	Zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně	Zvýšení kreatininu v séru 4. stupně
Úprava léčby a sledování	Vysaďte nivolumab, dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Steroidy	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba¹

Zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněné endokrinopatie¹

- Při léčbě nivolumabem byly pozorovány vážné endokrinopatie, jako je hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatečnost nadledvin, hypofyzitida a diabetická ketoacidóza.
- Monitorujte pacienty s ohledem na výskyt klinických příznaků a symptomů endokrinopatií a změn funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení) (viz níže).

Endokrinopatie¹

Symptomy:

- únava,
- bolesti hlavy,
- změny duševního stavu,
- bolesti břicha,
- neobvyklé střevní projevy,
- hypotenze,
- porucha zraku,
- změny hmotnosti,
- nadměrná žízeň,
- produkce nadměrného množství moči,
- zvýšená chuť k jídlu spojená se ztrátou hmotnosti,
- pocit únavy, ospalosti, slabosti, deprese, podrážděnosti a celkové nevolnosti,
- jiné nespecifické symptomy.

Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

Melanom (CA209037 a CA209066)¹

Ve studiích fáze 3 zkoumajících léčbu melanomu nivolumabem (CA209066 a CA209037) byl výskyt:

- poruch štítné žlázy, včetně hypotyreózy a hypertyreózy, hlášen u 7,6 % pacientů (36/474). Poruchy štítné žlázy 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 4,2 % (20/474), resp. 0,2 % (1/474) pacientů.
- hypofyzitidy (stupeň 3), nedostatečnosti nadledvin (stupeň 2), diabetu mellitu (stupeň 2) a diabetické ketoacidózy (stupeň 3) vždy hlášen u jednoho pacienta (vždy 0,2 %).

Střední doba do nástupu: ¹ 2,4 měsíce (rozpětí: 0,8-10,8)	Střední doba do vyléčení: ¹ 6,4 měsíců (rozpětí: 0,2-15,4 ⁺)	Počet vyléčených: ¹ 18 pacientů (45%)
--	---	--

⁺označuje cenzurované sledování

NSCLC (CA209017 a CA209063)¹

Ve dvou studiích zkoumajících léčbu NSCLC nivolumabem (CA209017 a CA209063) byl výskyt poruch štítné žlázy, včetně hypotyreózy a tyroiditidy, hlášen u 4,4% pacientů (11/248). Nežádoucí účinky stupně 2 byly hlášeny u 3,6 % (9/248) pacientů.

- Nebyly hlášeny žádné poruchy štítné žlázy 3.-5. stupně závažnosti.
- Výskyt nedostatečnosti nadledvin byl 0,4 % (1/248; stupeň závažnosti 3).
- V těchto studiích se nevyskytla žádná hlášení hypofyzitidy, diabetu mellitu nebo diabetické ketoacidózy.

Střední doba do nástupu: ¹ 17,8 týdnů (rozpětí: 6,1-33,1)	Střední doba do vyléčení: ¹ 20,6 týdnů (rozpětí: 0,4-47,6 ⁺)	Počet vyléčených: ¹ 6 pacientů (50%)
--	---	---

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněných endokrinopatií¹

	Symptomatická hypothyreóza	Symptomatická hypertyreóza	Symptomatická nedostatečnost nadledvin	Symptomatická hypofyzitida	Symptomatický diabetes
Úprava léčby	Nivolumab má být vysazen.	Nivolumab má být vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba methimazole.	Nivolumab má být vysazen.		
Hormonální substituční léčba	Dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy.			Dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba.	Dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem.
Steroidy		Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, zvažte nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Dle potřeby má být zahájena substituční léčba k obnovení fyziologické hladiny kortikosteroidů.	Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, zvažte nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	
Sledování	Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.		Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba kortikosteroidy.	Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.	Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem.

Následná léčba¹

	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba.	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba.		Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba.	
--	---	---	--	---	--

Imunitně podmíněná vyrážka¹

- Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná vyrážka, včetně vzácných případů toxické epidermální nekrolýzy (TEN), která může být imunitně podmíněná.
- Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití nivolumabu u pacientů, kteří prodělali závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky na předchozí léčbu jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Vyrážka¹

Symptomy:

- zánět kůže, který může vést k vyrážce a svědění.

Melanom (CA209037 a CA209066)¹

Ve studiích fáze 3 zkoumajících léčbu melanomu nivolumabem (CA209066 a CA209037) byl výskyt vyrážky 36,1 % (171/474). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 6,1 % (29/474), resp. 0,8 % (4/474) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně závažnosti 4 nebo 5.

Střední doba do nástupu:¹ 1,4 měsíce (rozpětí: 0,0-13,1)	Střední doba do vyléčení:¹ 4,6 měsíce (rozpětí: 0,0-19,1 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 87pacientů (51%)
--	---	---

⁺označuje cenzurované sledování

NSCLC (CA209017 a CA209063)¹

Ve dvou studiích zkoumajících léčbu NSCLC nivolumabem (CA209017 a CA209063) byl výskyt vyrážky hlášen u 12,1 % pacientů (30/248). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,6 % (4/248), resp. 0,8 % (2/248) pacientů. V těchto studiích nebyla hlášena žádná vyrážka stupně závažnosti 4 nebo 5.

Střední doba do nástupu:¹ 8,1 týdnů (rozpětí: 0,3-51,9)	Střední doba do vyléčení:¹ 5,7 týdnů (rozpětí: 0,1-46,9 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 24pacientů (83%)
---	--	---

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněné vyrážky¹

Závažnost vyrážky (NCI CTCAE v4)	Vyrážka 3. stupně	Vyrážka 4. stupně
Úprava léčby a sledování	Vysaďte dávku, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Steroidy	Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávce 1 až 2 mg/kg/den ekvivalentu prednisonu.	

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

- Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených nivolumabem v klinických studiích napříč různým dávkováním a typům nádorů:
 - pankreatitida,
 - uveitida,
 - demyelinizace,
 - autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens),
 - syndrom Guillain-Barré,
 - hypopituitarismus,
 - myastenický syndrom.
- U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin.
- Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a má být zahájena léčba kortikosteroidy.
- Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném utlumení kortikosteroidů.
- Podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno v případě výskytu jakéhokoliv opakujícího se závažného imunitně podmíněného nežádoucího účinku nebo jakéhokoliv život ohrožujícího imunitně podmíněného nežádoucího účinku.

Úprava léčby při imunitně podmíněných nežádoucích účincích

Zvyšování nebo snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušení nebo vysazení dávky.¹

Doporučená úprava léčby nivolumabem při léčbě melanomu nebo NSCLC ¹		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida 2. stupně	Vysaďte nivolumab, dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida 2. nebo 3. stupně	Vysaďte nivolumab, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Imunitně podmíněná hepatitida	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Vysaďte nivolumab, dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Zvýšení AST, ALT, nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu 2. nebo 3. stupně	Vysaďte nivolumab, dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Zvýšení kreatininu 4. stupně	Trvale ukončete podávání nivolumabu.
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatické endokrinopatie (včetně hypotyreózy, hypertyreózy, hypofyzitidy, nedostatečnosti nadledvin a diabetu)	Vysaďte nivolumab, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu. Léčba nivolumabem by měla pokračovat současně s hormonální substituční léčbou, pokud nejsou přítomny žádné symptomy.
Imunitně podmíněná vyrážka	Vyrážka 3. stupně	Vysaďte dávku, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Vyrážka 4. stupně	Trvale ukončete podávání nivolumabu.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Léčba přípravkem nivolumab má být trvale ukončena v případě závažných opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků, jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků, imunitně podmíněných nežádoucích účinků 2. a 3. stupně, které přetrvávají i po úpravách léčby, nebo při nemožnosti snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně.¹

Pokud budete potřebovat jakékoliv bližší informace o užívání přípravku OPDIVO™, kontaktujte prosím oddělení medicínských informací společnosti Bristol-Myers Squibb na telefonu +420 221016173 či emailem medinfo.czech@bms.com.

Seznam použité literatury:

1. Opdivo. Souhrn údajů o přípravku.