

Edukační materiál

OPDIVO (nivolumab)

Riziko imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jejich zvládnání

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Opdivo®.

Pokud potřebujete další informace o léčbě nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem, kontaktujte linku lékařských informací na čísle **221 016 173** nebo emailem na medinfo.czech@bms.com.

Obchodní název Opdivo® a jeho logo jsou chráněné obchodní značky společnosti Bristol-Myers Squibb.

©2018 Bristol-Myers Squibb. Všechna práva vyhrazena.

Datum interního schválení 6. 3. 2019.

Přípravek OPDIVO™ je indikován k léčbě různých typů nádorů, v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem.

Kompletní seznam schválených indikací a informace o tom, u jakých pacientů je třeba při léčbě zvláštní obezřetnosti, naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC - Summary of Product Characteristics).

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

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, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Protože se jedná o biologické léčivo, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Podezření na nežádoucí účinky mohou být také hlášena společnosti Bristol-Myers Squibb, a to telefonicky na číslo **+420 221 016 173**, nebo emailem na adresu medinfo.czech@bms.com.

Co je účelem tohoto průvodce?

- Průvodce je poskytován zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na léčbě pacientů nivolumabem.
- Je nezbytný k zajištění bezpečné a účinné léčby nivolumabem a správného zvládnutí některých nežádoucích účinků, jež s léčbou souvisejí.
- Musí být prostudován před předepsáním a podáním nivolumabu.
- Poskytuje informace o Kartě pacienta. Před každým léčebným cyklem a při každé návštěvě je důležité s pacientem projít Kartu pacienta, aby lépe chápal potenciální nežádoucí účinky. Zvláště mu musí být zdůrazněna nutnost vyhledání zdravotní pomoci, pokud se u něho nežádoucí účinky objeví.

Ošetřující lékař by měl poučit pacienta, aby měl Kartu pacienta neustále u sebe a ukázal ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který ho bude ošetřovat. Karty pro pacienty můžete získat prostřednictvím medicínských reprezentantů BMS nebo objednat na adrese edukacni-materialy@bms.com, nebo telefonicky na čísle 221 016 111.

Elektronickou verzi této brožury naleznete na www.opdivo-informace-pro-lekare.cz.

Co je nivolumab?¹

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované buněčné smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. 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 blokadou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2¹.

Kombinovaná inhibice nivolumabem (anti-PD-1) a ipilimumabem (anti-CTLA-4) vede k lepší protinádorové odpovědi u některých typů nádorů, uvedených v Souhrnu údajů o přípravku.

Pokud je nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem, je nutné se před zahájením léčby seznámit se Souhrnem údajů o přípravku obsahujícím ipilimumab.

Dříve než předepíšete nivolumab, je třeba vyšetřit/ověřit:

- Jaterní testy.
Nivolumab musí být podáván s opatrností pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5násobek až 3násobek horní hranice normálu [upper limit of normal - ULN] a jakákoliv hladina AST) nebo u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakákoliv hladina AST).
- Příznaky narušení rovnováhy elektrolytů, dehydratace, endokrinopatií, hyperglykémie a změněné funkce štítné žlázy.
- Zda pacient není alergický na účinnou látku nebo kteroukoliv z pomocných látek.
- Zda pacient není léčen systémovými kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy.
- Zda se u pacienta již nevyskytla závažná nebo život ohrožující kožní nežádoucí reakce v průběhu jiné imunostimulační protinádorové léčby.
- Zda pacient bude řídit nebo obsluhovat stroje.
- Zda pacientka není těhotná nebo neplánuje otěhotnět, nebo zda nekojí.
- Zda se nejedná o pacienta ze zvláštní populace, při jehož léčbě je třeba větší obezřetnosti, včetně pacientů ze skupin, kde o použití nivolumabu nejsou dostupné žádné či pouze omezené údaje¹.

Souhrn důležitých informací

- Nivolumab v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem zvyšuje riziko výskytu závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků (immune-related adverse reactions - irARs), mezi něž může patřit pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida a renální dysfunkce, endokrinopatie, kožní reakce a jiné irARs (podrobněji dále v textu), a také potenciální komplikace alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT - haematopoietic stem cell transplantation) u klasického Hodgkinova lymfomu (cHL - classical Hodgkin lymphoma). Tyto irARs se mohou vyskytnout i několik měsíců po podání poslední dávky nivolumabu.
- Časná diagnostika a náležitá léčba nežádoucích účinků jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací.
- Podezření na nežádoucí účinky musí být neprodleně vyhodnocena s ohledem na vyloučení infekční nebo jiné alternativní etiologie.
- S ohledem na závažnost irAR má být léčba přerušena nebo trvale ukončena a také může být nutná systémová terapie kortikosteroidy. Po zlepšení lze nivolumab znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů¹; v případě závažných a opakujících se irARs a jakýchkoli život ohrožujících irARs má být léčba trvale ukončena¹.
- Pacienti a osoby o ně pečující mají být informováni o příznacích irARs a důležitosti jejich neodkladného hlášení ošetřujícímu lékaři. Při každé návštěvě má pacient dostat Kartu pacienta, která může sloužit jako pomůcka k rozhovoru s pacientem o rizicích léčby.
- Pacienti mají být poučeni, aby nosili Kartu pacienta neustále u sebe a ukázali ji všem zdravotnickým pracovníkům, kteří je budou ošetřovat.

Časná diagnostika a odpovídající léčba

- Rychlé rozpoznání nežádoucích účinků a jejich odpovídající léčba jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací¹.
- K vyřešení závažných irARs bude nutné nasadit kortikosteroidy a případně i další terapii imunosupresiv. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce¹. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku¹. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy. Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik¹.
- Byly pozorovány atypické léčebné odpovědi (počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo objevení se nových drobných ložisek v průběhu prvních měsíců s následným zmenšením nádoru). U klinicky stabilních pacientů s prvotními známkami progresu se doporučuje pokračovat v léčbě nivolumabem až do potvrzení progresu onemocnění¹.
- Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek se může objevit během léčby nebo i po jejím ukončení.
- K získání kompletních informací o bezpečnosti léčby prostudujte, prosím, rovněž Souhrn údajů o přípravku pro nivolumab a ipilimumab (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Je-li nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem a je-li vysazen jeden z těchto přípravků, má se vysadit i druhý přípravek. Pokud se podávání přípravku po určité prodlevě obnoví, má se obnovit podle individuálního zhodnocení pacienta léčba nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem¹.
- Nutnost trvalého ukončení léčby¹:
 - Jakákoliv recidivující irAR stupně 3.
 - Jakákoliv irAR stupně 4.
 - Při prvním výskytu těchto irAR stupně 3: pneumonitida, zvýšení AST/ALT/bilirubinu, nedostatečnost nadledvin nebo myokarditida.
 - Při prvním výskytu průjmů/kolitidy stupně 3 u léčby kombinací nivolumabu s ipilimumabem nebo v průběhu fáze monoterapie, následující po kombinované léčbě
 - Jakákoliv irAR stupně 2 nebo 3, která přetrvává i přes úpravu léčby.
 - Nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

Imunitně podmíněný nežádoucí účinek	Stupeň závažnosti	Doporučená úprava léčby (nivolumab nebo nivolumab + ipilimumab)
Pneumonitida (rentgenové změny jako ohniskové opacity mléčného skla nebo ložiskové filtráty, dušnost a hypoxie)	Pneumonitida stupně 2	Vysadte léčbu. Nasadte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu. Po zlepšení lze léčbu znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má dávka být zvýšena na dávku odpovídající 2–4 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně a léčba musí být trvale ukončena.
	Pneumonitida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu. Nasadte kortikosteroidy v dávce odpovídající 2–4 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně.
Kolitida (průjem, bolest břicha, hlen nebo krev ve stolici)	Průjem nebo kolitida stupně 2	Vysadte léčbu. Jestliže potíže přetrvávají, řešte je kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5–1 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně. Po zlepšení lze léčbu dle potřeby znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka zvýšena na dávku odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu a léčba musí být trvale ukončena.
	Průjem nebo kolitida stupně 3 (pouze nivolumab v monoterapii, nevztahuje se na druhou fázi léčby po kombinované terapii)	Vysadte léčbu. Nasadte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu. Po zlepšení lze léčbu znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení i přes použití kortikosteroidů, léčba musí být trvale ukončena.
	Průjem a kolitida stupně 3 (léčba kombinací nebo fáze monoterapie nivolumabem následující po kombinované léčbě) nebo stupně 4 (monoterapie i kombinace)	Trvale ukončete léčbu. Nasadte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu.

Kritéria závažnosti dle NCI CTCAE v.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Pneumonitida	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nálezn; není třeba intervence	Symptomatická; je indikována lékařská intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; indikován kyslík	Život ohrožující útlum dýchání; indikace k neodkladnému zákroku (např. tracheotomie, intubace)	Úmrtí
Kolitida	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nálezn; není třeba intervence	Bolest břicha; hlen nebo krev ve stolici	Silná bolest břicha; změny v zažívání a defekaci; indikována lékařská intervence; známky peritoneálního dráždění	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu

ULN – upper limit of normal = horní hranice normy

*1 běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.

*2 každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

Imunitně podmíněný nežádoucí účinek	Stupeň závažnosti	Doporučená úprava léčby (nivolumab nebo nivolumab + ipilimumab)
Hepatitida (zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu)	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 2	Vysadte léčbu. Jestliže zvýšené hodnoty přetrvávají, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5–1 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu. Po zlepšení lze léčbu dle potřeby znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má dávka být zvýšena na dávku odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu a léčba musí být trvale ukončena.
	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu. Nasadte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu.
Kožní (vyrážka, pruritus, Stevensův-Johnsonův syndrom [SJS], toxická epidermální nekrolýza [TEN])	Vyrážka stupně 3	Vysadte léčbu, dokud symptomy neustoupí. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1–2 mg/kg/den metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu.
	Vyrážka stupně 4	Trvale ukončete léčbu. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1–2 mg/kg/den metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu.
	SJS nebo TEN	Pokud je podezření na SJS nebo TEN, vysadte léčbu a odešlete pacienta k vyšetření a terapii na specializovaném oddělení. Pokud se SJS nebo TEN u pacienta potvrdí, trvale ukončete léčbu.

	Kritéria závažnosti dle NCI CTCAE v.4				
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Hepatobiliární poruchy	Asymptomatické nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Zvýšení ALT/AST	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	
Zvýšení bilirubinu	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	
Stevensův-Johnsonův syndrom			Olupování kůže na <10 % povrchu těla s navazujícími symptomy (např. erytém, purpura, odloučení epidermy nebo sliznice)	Olupování kůže na 10–30 % povrchu těla s navazujícími symptomy (např. erytém, purpura, odloučení epidermy nebo sliznice)	
Akneiformní erupce	Papuly a/ nebo pustuly pokrývající <10% povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí	Papuly a/nebo pustuly pokrývající 10–30 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí; má psychosociální důsledky; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Papuly a/nebo pustuly pokrývající >30 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí; omezující každodenní péči o sebe sama; spojeny s lokální superinfekcí a indikací	Papuly a/nebo pustuly pokrývající jakékoliv % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí, ale jsou spojeny s rozsáhlou superinfekcí a indikací k intravenózní antibiotické léčbě; život ohrožující důsledky	Úmrtí
Toxická epidermální nekrolýza				Odlupování kůže na ≥ 30% povrchu těla s navazujícími symptomy (např. erytém, purpura, odloučení epidermis)	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu

ULN – upper limit of normal = horní hranice normy

*1 běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.

*2 každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

Imunitně podmíněná nežádoucí reakce	Stupeň závažnosti	Doporučená úprava léčby (nivolumab nebo nivolumab + ipilimumab)
Nefritida a renální dysfunkce (asymptomatický nárůst kreatininu v séru)	Zvýšení kreatininu v séru stupně 2 nebo 3	Vysadte léčbu. Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně. Po zlepšení lze léčbu znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka zvýšena na dávku odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně a léčba musí být trvale ukončena.
	Zvýšení kreatininu v séru stupně 4	Trvale ukončete léčbu. Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně.

	Kritéria závažnosti dle NCI CTCAE v.4				
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Zvýšení kreatininu	>1 - 1.5 x výchozí hodnota; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x výchozí hodnota; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 výchozí hodnota; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	
Onemocnění ledvin a močových cest	Asymptomatické nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné nebo lékařsky významné nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu

ULN – upper limit of normal = horní hranice normy

^{*1} běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.

^{*2} každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

Imunitně podmíněná nežádoucí reakce	Stupeň závažnosti	Doporučená úprava léčby (nivolumab nebo nivolumab + ipilimumab)	
Endokrinopatie (hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatečnost nadledvin včetně sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin, hypofyzitida včetně hypopituitarismu, diabetes, diabetická ketoacidóza)	Hypotyreóza stupně 2 nebo 3	Vysadte léčbu.	Dle potřeby zahajte hormonální substituční léčbu štítné žlázy. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.
	Hypotyreóza stupně 4	Trvale ukončete léčbu.	
	Hypertyreóza stupně 2 nebo 3	Vysadte léčbu.	Dle potřeby zahajte tyreostatickou léčbu. Pokud je podezření na akutní zánět štítné žlázy, zvažte nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně. Po zlepšení (u stupně 2 nebo 3) lze léčbu dle potřeby znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů.
	Hypertyreóza stupně 4	Trvale ukončete léčbu.	
	Nedostatečnost nadledvin stupně 2	Vysadte léčbu.	Dle potřeby má být zahájena substituční léčba k obnovení fyziologické hladiny kortikosteroidů. Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba kortikosteroidy.
	Nedostatečnost nadledvin stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.	
	Hypofyzitida stupně 2 nebo 3	Vysadte léčbu.	Dle potřeby zahajte hormonální substituční léčbu. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, zvažte nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1–2 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně. Po zlepšení (u stupně 2 nebo 3) lze léčbu dle potřeby znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů. Monitorování funkce hypofýzy a hormonálních hladin má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.
	Hypofyzitida stupně 4	Trvale ukončete léčbu.	
	Diabetes stupně 3	Vysadte léčbu.	Dle potřeby zahajte substituční léčbu inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem.
Diabetes stupně 4	Trvale ukončete léčbu.		

	Kritéria závažnosti dle NCI CTCAE v.4				
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Hypertyreóza	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Symptomatická; indikace k supresní léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; indikace k hospitalizaci	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypotyreóza	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Symptomatická; indikace k substituční léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; indikace k hospitalizaci	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypofyzitida (endokrinní onemocnění obecně)	Asymptomatická nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Závažná nebo lékařsky významná nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Nedostatečnost nadledvin	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Příznaky střední intenzity; je indikována lékařská intervence	Závažné příznaky; indikace k hospitalizaci	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Diabetes mellitus	Glykémie nalačno >ULN - 160 mg/dL; Glykémie nalačno >ULN - 8.9 mmol/L	Glykémie nalačno >160–250 mg/dL; Glykémie nalačno >8.9–13.9 mmol/L	>250–500 mg/dL; >13.9–27.8 mmol/L; indikace k hospitalizaci	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L; život ohrožující důsledky	Úmrtí
Acidóza	pH <normál, ale ≥7.3		pH <7.3	Život ohrožující důsledky	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu

ULN – upper limit of normal = horní hranice normy

^{*1} běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.

^{*2} každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem v klinických studiích napříč různými dávkováním a typy nádorů:¹

- Pankreatitida
 - Uveitida
 - Demyelinizace
 - Autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens)
 - Syndrom Guillain-Barré
 - Myastenický syndrom
 - Encefalitida
 - Gastritida
 - Sarkoidóza
 - Duodenitida
- Při podání nivolumabu v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem se vyskytly ojedinělé případy myotoxicity (myozitida, myokarditida a rhabdomyolýza), z nichž některé byly fatální. Pokud se u pacienta vyskytnou příznaky myotoxicity, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pacient má být neprodleně odeslán k vyšetření a terapii na specializované oddělení. S ohledem na závažnost myotoxicity by léčba nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem měla být vysazena nebo ukončena, a měla by být zahájena odpovídající léčba.
 - Z používání po registraci byly hlášeny případy Vogt-Koyanagi-Haradova syndromu.
 - U pacientů léčených inhibitory PD-1 byly z poregistračního sledování hlášeny případy odmítnutí štěpu transplantovaného solidního orgánu. Léčba nivolumabem může u příjemce štěpu zvýšit riziko odmítnutí transplantovaného solidního orgánu. U těchto pacientů je třeba zvážit přínos léčby ve vztahu k riziku potenciálního odmítnutí orgánu.

Komplikace alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT-Hematopoietic Stem Cell Transplant) u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL)

Předběžné výsledky z následného sledování pacientů s cHL, kteří podstoupili alogenní HSCT po předchozí expozici nivolumabu, ukázaly vyšší počet případů akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD - graft-versus-host disease) a úmrtnosti související s transplantací, než se očekávalo. Dokud nebudou k dispozici další údaje, je třeba v jednotlivých případech pečlivě zvažovat potenciální přínos alogenní HSCT a možné zvýšené riziko komplikací spojených s transplantací.

U pacientů léčených nivolumabem po alogenní HSCT byla v poregistračním sledování hlášena rychle nastupující a těžká GVHD, někdy s fatálními následky. Léčba nivolumabem může zvýšit riziko těžké GVHD a úmrtí u pacientů, kteří předtím podstoupili alogenní HSCT, a to zvláště u těch s předchozí GVHD v anamnéze. U těchto pacientů je třeba zvážit prospěch z léčby nivolumabem proti tomuto možnému riziku.

Reakce související s infúzí

Nežádoucí reakce	Stupeň závažnosti	Doporučená úprava léčby (nivolumab nebo nivolumab + ipilimumab)
Reakce související s infúzí	Mírná nebo středně těžká infuzní reakce	Pečlivě monitorujte pacienta a použijte premedikaci podle lokálních terapeutických postupů pro profylaxi reakcí na infuzi.
	Těžká nebo život ohrožující infuzní reakce	Léčba musí být ukončena a musí být zahájena odpovídající terapie.

Karta pacienta

Je důležité předat Kartu pacienta všem pacientům léčeným nivolumabem nebo kombinací nivolumabu a ipilimumabu při jejich první a každé další návštěvě. Kartu pro pacienty lze využít i k diskusi s pacientem o léčbě nivolumabem a rizicích s ní spojených. Tato edukační karta pomůže pacientům lépe porozumět jejich léčbě a informuje o tom, co dělat v případě výskytu nežádoucích účinků. Je potřeba do karty vyplnit Vaše kontaktní údaje a poučit pacienta, že kartu má nosit neustále při sobě.



Kontrolní seznam k návštěvám pacienta (k první i k následujícím)

PRVNÍ NÁVŠTĚVA

- Prodiskutujte s pacientem léčbu, vyplňte Kartu pacienta a poučte pacienta o tom, že je třeba ji nosit neustále při sobě.
- Řekněte pacientovi, že v případě výskytu či zhoršení jakékoliv nežádoucí reakce se nemá pokoušet léčit sám pozorované symptomy, a že je třeba neodkladně vyhledat lékařskou pomoc.
- Informujte pacienta, že může dojít ke zvětšení nádoru, nebo ke vzniku nových nádorových ložisek, a že to nemusí znamenat, že léčba není účinná.
- Ověřte údaje nezbytné před zahájením léčby (dle strany 3 této brožury nebo SmPC).
- Zkontrolujte, zda nejsou přítomny symptomy poukazující na stav, kdy je léčba nivolumabem kontraindikována nebo kdy je třeba dodržet zvláštní opatření (viz SmPC).

VŠECHNY OSTATNÍ NÁVŠTĚVY

- Ověřte údaje nezbytné v průběhu léčby (dle strany 3 této brožury nebo SmPC).
- Připomeňte pacientovi, aby se nepokoušel sám léčit pozorované symptomy.
- Připomeňte pacientovi, že v případě výskytu nežádoucího účinku je třeba Vás neprodleně kontaktovat, a to i v případě, že je mírné intenzity.
- Připomeňte pacientovi, že včasná diagnostika a odpovídající léčba jsou nezbytné k omezení intenzity nežádoucích účinků a s nimi spojených komplikací.