

# Edukační materiál

## OPDIVO (nivolumab)

### Riziko imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jejich zvládnání

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 (SPC - 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 zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto: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](mailto: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 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 zdravotnickým pracovníkům při každé návštěvě zdravotnického zařízení. Kartičky pro pacienty Vám budou doručeny poštou. Můžete je také získat prostřednictvím medicínských reprezentantů BMS nebo objednat na adrese **edukacni-materialy@bms.com**, nebo telefonicky na čísle 221 016 111.

## Co je nivolumab?<sup>1</sup>

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-L2<sup>1</sup>.

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.

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 jinými přípravky, o nichž je známo nebo se předpokládá, že farmakologicky interagují s nivolumabem, zejména systémové kortikosteroidy a jiná imunosupresiva.
- Zda pacient řídí nebo obsluhuje stroje.
- Zda pacientka není těhotná nebo neplánuje otěhotnět, nebo zda nekojí.
- Zda se nejedná o pacienta, při jehož léčbě je třeba zvláštní obezřetnosti, včetně pacientů ze skupin, kde o použití nivolumabu nejsou dostupné žádné či pouze omezené údaje.

## 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, a dále potenciální komplikace alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplantation) u klasického Hodgkinova lymfomu. 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 vyhodnoceno s ohledem na vyloučení infekční nebo jiné alternativní etiologie.
- S ohledem na závažnost příznaků má být léčba přerušena nebo trvale ukončena a také může být nutná systémová terapie vysokými dávkami kortikosteroidů. Po zlepšení lze nivolumab znovu nasadit po postupném utlumení kortikosteroidů<sup>1</sup>; v případě závažných a opakujících se irARs a jakýchkoli život ohrožujících irARs má být léčba trvale ukončena<sup>1</sup>.
- Pacienti a osoby o ně pečující mají být informováni o příznacích irARs a důležitosti jejich neodkladného hlášení ošetřujícímu lékaři. Při zahájení léčby 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 při každé návštěvě zdravotnického zařízení.

## Časná diagnostika a odpovídající léčba

- Rychlé rozpoznání nežádoucích účinků a jejich odpovídající léčba jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací.
- K vyřešení závažných irARs bude nutné nasadit vysoké dávky systémových kortikosteroidů a případně i další terapii imunosupresivy<sup>1</sup>. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce<sup>1</sup>. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku<sup>1</sup>. Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu<sup>1</sup>.
- 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 onemocnění.
- Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek se může objevit během léčby nebo i po jejím ukončení<sup>1</sup>.
- 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 ipilimumabem<sup>1</sup>.
- Nutnost trvalého ukončení léčby<sup>1</sup>:
  - Jakákoliv recidivující závažná irAR stupně 3 nebo 4.
  - Při prvním výskytu těchto irAR stupně 3: pneumonitida, průjem/kolitida (pouze u kombinace s ipilimumabem), zvýšení AST/ALT/bilirubinu, nedostatečnost nadledvin nebo myokarditida..
  - Jakákoliv irAR stupně 2 nebo 3, která přetrvává i přes úpravu léčby.
  - Nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu (8 mg metylprednisolonu) nebo její ekvivalent denně.

## Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

| Imunitně podmíněný nežádoucí účinek   | Stupeň závažnosti  | Doporučená úprava léčby (nivolumab nebo nivolumab + ipilimumab)  |
|---|--|--|
| <b>Pneumonitida</b><br>(rentgenové změny jako ohniskové opacitity mléčného skla nebo ložiskové filtráty, dušnost a hypoxie) | Pneumonitida stupně 2  | Vysaďte léčbu. Nasaďte 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. Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně.   |
| <b>Kolitida</b><br>(průjem, bolest břicha, hlen nebo krev ve stolici)   | Průjem nebo kolitida stupně 2  | Vysaďte 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)                              | Vysaďte léčbu. Nasaďte 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 (pouze léčba kombinací) nebo stupně 4 (monoterapie i kombinace) | Trvale ukončete léčbu. Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu.   |
| <b>Hepatitisida</b><br>(zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu)  | Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 2                                     | Vysaďte 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. Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně nebo jeho ekvivalentu.   |
| <b>Kožní</b><br>(vyrážka, pruritus, Steven-Johnsons syndrom [SJS], toxická epidermální nekrolýza [TEN])                     | Vyrážka stupně 3   | Vysaďte léčbu, dokud symptomy neustoupí. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1 až 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 až 2 mg/kg/den metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu.  |
|   | SJS nebo TEN   | Pokud je podezření na SJS nebo TEN, vysaďte 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 |
| <b>Pneumonitida</b>                        | Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence  | Symptomatická; je indikována lékařská intervence; omezující běžné každodenní aktivity*1   | Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama*2   | Život ohrožující útlum dýchání; indikace k neodkladnému zákroku (např. tracheotomie, intubace)  | Úmrtí    |
| <b>Kolitida</b>                            | Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; 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    |
| <b>Hepatobiliární poruchy</b>              | Asymptomatické nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence                            | Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity 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   | Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci   | Úmrtí    |
| <b>Zvýšení ALT/AST</b>                     | >ULN - 3.0 x ULN  | >3.0 - 5.0 x ULN  | >5.0 - 20.0 x ULN   | >20.0 x ULN   |          |
| <b>Zvýšení bilirubinu</b>                  | >ULN - 1.5 x ULN  | >1.5 - 3.0 x ULN  | >3.0 - 10.0 x ULN   | >10.0 x ULN   |          |
| <b>Alergické reakce</b>                    | Přechodné návaly horka nebo vyrážka, léková horečka < 38°C; není třeba intervence                                     | Indikace k intervenci nebo přerušeni infuze; rychlá odpověď na symptomatickou léčbu (např. antihistaminika, nesteroidní antiflogistika, narkotika); profylaktická medikace indikována na ≤ 24 hod | Trvající delší dobu (např. bez rychlé odpovědi na symptomatickou léčbu nebo krátké přerušeni infuze); návrat symptomů po počátečním zlepšení stavu; v případě klinických následků indikována hospitalizace (např. narušení funkce ledvin, plicní infiltrát) | Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci   | Úmrtí    |
| <b>Akneiformní erupce</b>                  | 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       | 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 k perorální antibiotické léčbě                     | 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    |
| <b>TEN (toxická epidermální nekrolýza)</b> |   |   |   | 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)   |  |
|--|---|---|--|
| <b>Nefritida a renální dysfunkce</b> (nárůst kreatininu v séru)  | Zvýšení kreatininu v séru stupně 2 nebo 3 | Vysadte léčbu. Nasadte 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. Nasadte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu nebo jeho ekvivalentu denně.  |  |
| <b>Endokrinopatie</b> (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 lze léčbu 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 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.                    |   |  |

### Jiné nežádoucí účinky

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Reakce související s infúzí</b> | 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 | Infuze nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být ukončena a musí být zahájena odpovídající léčba.     |

|  | Kritéria závažnosti dle NCI CTCAE v.4  |  |  |   |          |
|--|--|--|--|---|----------|
|  | Stupeň 1   | Stupeň 2   | Stupeň 3   | Stupeň 4  | Stupeň 5 |
| <b>Zvýšení kreatininu</b>                          | >1 - 1.5 x výchozí hodnota;<br>>ULN - 1.5 x ULN  | >1.5 - 3.0 x výchozí hodnota;<br>>1.5 - 3.0 x ULN  | >3.0 výchozí hodnota;<br>>3.0 - 6.0 x ULN  | >6.0 x ULN  |          |
| <b>Onemocnění ledvin a močových cest</b>           | 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    |
| <b>Hypertyreóza</b>                                | Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence                           | Symptomatická; indikace k supresní léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity                                       | Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama; indikace k hospitalizaci  | Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci | Úmrtí    |
| <b>Hypotyreóza</b>                                 | Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence                           | Symptomatická; indikace k substituční léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity                                    | Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama; indikace k hospitalizaci  | Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci | Úmrtí    |
| <b>Hypofyzitida (endokrinní onemocnění obecně)</b> | Asymptomatická nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence | Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity 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   | Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci | Úmrtí    |
| <b>Nedostatečnost nadledvin</b>                    | 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    |
| <b>Diabetes mellitus</b>                           | Glykémie nalačno >ULN - 160 mg/dL;<br>Glykémie nalačno >ULN - 8.9 mmol/L                         | Glykémie nalačno >160 - 250 mg/dL;<br>Glykémie nalačno >8.9 - 13.9 mmol/L  | >250 - 500 mg/dL;<br>>13.9 - 27.8 mmol/L;<br>indikace k hospitalizaci  | >500 mg/dL;<br>>27.8 mmol/L;<br>život ohrožující důsledky   | Úmrtí    |
| <b>Acidóza</b>                                     | 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

## Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

V datovém souboru sloučeném ze studií zkoumajících **nivolumab 3 mg/kg v monoterapii** napříč typy tumorů byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) únava, vyrážka, pruritus, průjem a nauzea. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň 1 nebo 2)<sup>1</sup>.

V datovém souboru sloučeném ze studií, **kde byla studována kombinace nivolumabu a ipilimumabu**, byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) vyrážka, únava, průjem, pruritus, nauzea, pyrexie, snížená chuť k jídlu, hypotyreóza, zvracení, kolitida, bolest břicha, artralgie a bolest hlavy. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň 1 nebo 2)<sup>1</sup>.

## 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:<sup>1</sup>

| Nivolumab v monoterapii (napříč různými dávkováním a typům nádorů)   | Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pankreatitida</li><li>• Uveitida</li><li>• Demyelinizace</li><li>• Autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens)</li><li>• Syndrom Guillain-Barré</li><li>• Hypopituitarismus</li><li>• Myastenický syndrom</li><li>• Encefalitida</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Gastritida</li><li>• Sarkoidóza</li><li>• Duodenitida</li></ul> |

- ❖ 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.
- ❖ 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.

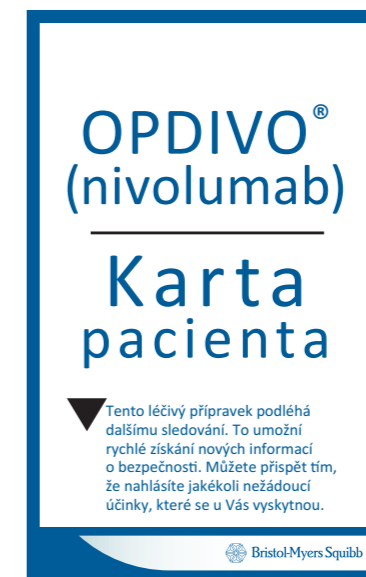
## Potenciální riziko komplikace alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplant) u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem

Předběžné výsledky z následného sledování pacientů, kteří podstoupili alogenní HSCT po předchozí expozici nivolumabu, ukázaly vyšší počet případů akutní reakce štěpu proti hostiteli (aGVHD - acute graft-versus-host-disease) a úmrtnosti související s transplantací (TRM - transplant related mortality), 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.

## Edukační materiál pro pacienta

Je důležité předat Kartu pacienta všem pacientům léčeným nivolumabem nebo kombinací nivolumabu a ipilimumabu při jejich první a každé další návštěvě. Kartičku pro pacienty lze využít i k diskusi s pacientem o léčbě nivolumabem a rizicích s ní spojených.

Tato edukační kartička pomůže pacientům lépe porozumět jejich léčbě a informuje o tom, co dělat v případě výskytu nežádoucích účinků. Je potřeba do kartičky vyplnit Vaše kontaktní údaje a poučit pacienta, že kartičku 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.
- Informujte pacienta, 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 2 tohoto Průvodce nebo SPC).
- Zkontrolujte, zda nejsou přítomny symptomy poukazující na stav, kdy je léčba nivolumabem kontraindikována nebo kdy je třeba dodržet zvláštní opatření (viz SPC).

### VŠECHNY OSTATNÍ NÁVŠTĚVY

- Ověřte údaje nezbytné v průběhu léčby (dle strany 2 tohoto Průvodce nebo SPC).
- 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.

**Reference:**

1. Souhrn údajů o přípravku Opdivo.

Pokud potřebujete další informace o léčbě nivolumabem, volejte na linku lékařských informací na čísle 221 016 173.

Obchodní název Opdivo® a jeho logo jsou chráněné obchodní značky společnosti Bristol-Myers Squibb.  
©2016 Bristol-Myers Squibb. Všechna práva vyhrazena.

Datum interního schválení 25.5.2017.