

OPDIVO[®]

(nivolumab)

infúzny koncentrát

Informácia o minimalizácii rizík pre zdravotníckych pracovníkov

Návod pre predpisujúceho lekára

OPDIVO[®] je indikované na liečbu rôznych typov nádorov ako monoterapia alebo v kombinácii s ipilimumabom.

Úplný zoznam súčasne schválených indikácií a typ pacientov, u ktorých sa má nivolumab používať s opatrnosťou si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) Opdivo (nivolumab).



Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: nezijaduce.ucinky@sukl.sk. Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete na ŠUKL nahlásiť aj pomocou elektronického formulára, ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠUKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Nežiaduce reakcie sa majú tiež hlásiť spoločnosti Bristol-Myers Squibb na oddelenie medicínskych informácií na telefónne číslo: +421 905 747 753/+421 908 708 838 alebo na e-mailovú adresu: regsllov@mail.t-com.sk/adpharmask@adpharma.com.



Bristol-Myers Squibb

Tento návod

- Poskytujeme pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa podieľajú na liečbe pacientov s nivolumabom s inými liekmi alebo bez nich.
- Je nevyhnutný na zabezpečenie bezpečného a účinného používania nivolumabu a vhodnej liečby určitých súvisiacich nežiaducich reakcií.
- Je potrebné si ho prečítať pred predpísaním a podaním nivolumabu.
- Prestavuje Bezpečnostnú kartu pacienta. Pred každým cyklom liečby a pri každej návšteve je dôležité prezrieť si Bezpečnostnú kartu pacienta s pacientmi, aby sa posilnilo ich chápanie vedľajších účinkov, a ak sa vyvinú vedľajšie účinky, nutnosť kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Ošetrojúci lekár má tiež odporučiť svojim pacientom, aby nosili Bezpečnostnú kartu pacienta so sebou po celý čas a ukázali ju všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na ich liečbe. Bezpečnostnú kartu pacienta môžete získať na oddelení medicínskych informácií na telefónnom čísle +421 908 708 838 a na adrese: A&D Pharma Slovakia s.r.o., Plynárenská 7B, 821 09 Bratislava, e-mail:adpharmask@adpharma.com.

Čo je nivolumab?¹

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) imunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, pre ktorý je preukázané, že sa podieľa na kontrole imunitných odpovedí T-buniek. Spojenie PD-1 s ligandmi PD-L1 a PD-L2, sú exprimované v bunkách, obsahujúcich antigén, a ktoré môžu byť exprimované nádorovými alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru, má za následok inhibíciu proliferácie T-buniek a sekréciu cytokínov. Nivolumab zosilňuje odpovede T buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády PD-1 väzbou na ligandy PD-L1 a PD-L2.¹

Kombinovaná inhibícia sprostredkovaná nivolumabom (anti-PD-1) a ipilimumabom (anti-CTLA-4) má za následok zlepšené odpovede proti nádoru pri vybraných schválených indikáciách špecifikovaných v SmPC.

Pred predpísaním nivolumabu máte skontrolovať:

- Testy funkcie pečene.
Nivolumab sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ hornej hranice normy [upper limit of normal, ULN]) s akoukoľvek hladinou aspartátaminotransferázy [AST]) alebo ťažkou (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN s akoukoľvek hladinou AST) poruchou funkcie pečene.
- Prejavy a symptómy porúch elektrolytov, dehydratácie, endokrinopatií, hyperglykémie a zmien funkcie štítnej žľazy.
- Či je pacient alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Či pacient užíva iné lieky o ktorých je známe alebo je podozrenie, že majú farmakologické interakcie s nivolumabom, osobitne systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva.
- Či pacient vedie vozidlá alebo obsluhuje stroje.
- Či je pacientka tehotná alebo plánuje otehotnieť alebo či pacientka dojčí.
- Či pacient patrí do ktoréhokoľvek typu skupiny pacientov, u ktorých sa vyžaduje opatrnosť vrátane prípadov s obmedzenými údajmi alebo s absenciou údajov.¹

Súhrn dôležitých informácií

- Nivolumab, ako monoterapia alebo v kombinácii s ipilimumabom, zvyšuje riziko vzniku závažných imunitne podmienených nežiaducich reakcií (ipNR), ktoré môžu zahŕňať pneumonitídu, kolitídu, hepatitídu, nefritídu a dysfunkciu obličiek, endokrinopatie, kožné reakcie a iné ipNR, ako aj možné komplikácie s alogénnou transplantáciou hematopoietických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) pri klasickom Hodgkinovom lymfóme. Tieto ipNR sa môžu vyskytnúť niekoľko mesiacov po poslednej dávke nivolumabu.
- Na minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutná včasná diagnóza a vhodná liečba nežiaducich udalostí.
- Podozrenia na nežiaduce reakcie sa musia okamžite vyhodnotiť, aby sa vylúčili infekcie alebo iné alternatívne etiológie.
- Na základe závažnosti symptómov sa má liečba prerušiť alebo ukončiť a môže sa vyžadovať systémová liečba vysokou dávkou kortikosteroidu. Po zlepšení sa môže liečba obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu¹; pri opakovanom výskyte akejkoľvek závažnej ipNR a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej ipNR sa musí liečba natrvalo ukončiť.¹
- Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o symptómoch ipNR a o význame ich okamžitého hlásenia ošetrojúcemu lekárovi. Pacienti musia dostať pri každej návšteve Bezpečnostnú kartu pacienta, čo môže podporovať diskusiu o vzniku rizík.
- Pacientom sa má odporučiť, aby Bezpečnostnú kartu pacienta nosili celý čas so sebou a ukázali ju všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na ich liečbe.

Včasná diagnóza a vhodná liečba

- Na minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutné okamžité rozpoznanie nežiaducich udalostí a vhodná liečba.¹
- Na liečbu závažných ipNR môžu byť potrebné systémové vysoké dávky kortikosteroidov s dodatočnou imunosupresívnou liečbou alebo bez nej. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie použije imunosupresia kortikosteroidmi, po zlepšení sa má začať postupné znižovanie dávky s trvaním minimálne jeden mesiac¹, pretože náhle zníženie dávky môže viesť k zhoršeniu alebo opakovnému výskytu nežiaducej reakcie.¹ Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu.¹
- Pozorovali sa atypické odpovede (t. j. úvodné prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo malé nové lézie v priebehu prvých niekoľkých mesiacov po zmrštení nádoru). V liečbe nivolumabom sa odporúča pokračovať u klinicky stabilných pacientov s dokázanou progresiou ochorenia na začiatku liečby, až kým sa nepotvrdí progresia ochorenia.¹
- Pacienti majú byť neustále sledovaní (minimálne 5 mesiacov od poslednej dávky), pretože nežiaduca reakcia po nivolumabe alebo po nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo po ukončení liečby.
- Pokyny o liečbe si pozrite v SmPC lieku OPDIVO (nivolumab) (a SmPC lieku ipilimumab, ak používate kombinovanú liečbu).

Keď sa nivolumab podáva v kombinácii s ipilimumabom, a ak je podávanie jednej látky prerušené, podávanie druhej látky sa má tiež prerušiť. Ak sa podávanie po oddialení obnoví, na základe individuálneho vyhodnotenia pacienta sa môže obnoviť buď monoterapia nivolumabom alebo kombinovaná liečba.¹

- Dodatočné údaje k údajom uvedeným v nasledovných tabuľkách ohľadom modifikácií liečby, liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť pri¹:
- akejkoľvek závažnej (3. stupeň) ipNR, ktorá sa opätovne vyskytne.
- akejkoľvek život ohrozujúcej (4. stupeň) ipNR.
- prvom nástupe 3. stupňa ipNR: pneumonitída, hnačka/kolitída (iba kombinovaná liečba), vzostup AST/ALT/bilirubínu, nedostatočnosť nadobličiek alebo myokarditída.
- akomkoľvek 2. alebo 3. stupni ipNR, ktorá pretrváva napriek modifikáciám liečby.
- nemožnosti znížiť dávku kortikosteroidu na 10 mg prednizónu (8 mg metylprednizolónu) na deň alebo jeho ekvivalentu.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie a modifikácie liečby

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Odporúčaná modifikácia liečby (nivolumab alebo nivolumab + ipilimumab)
Pneumonitída (rádiografické zmeny ako sú fokálne „ground glass“ opacity alebo škvrnité infiltráty, dyspnoe, hypoxia)	Pneumonitída 2. stupňa	Prerušte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Po zlepšení sa môže liečba obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu má sa zvýšiť na 2 až 4 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
	Pneumonitída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 2 až 4 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu.
Kolitída (hnačka, bolesť brucha a hlien alebo krv v stolici)	Hnačka alebo kolitída 2. stupňa	Prerušte liečbu. Ak pretrváva, liečte kortikosteroidmi v dávke 0,5 až 1 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže obnoviť liečba po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu má sa zvýšiť na 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
	Hnačka alebo kolitída 3. stupňa (iba monoterapia nivolumabom)	Prerušte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Po zlepšení sa môže obnoviť monoterapia nivolumabom po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, monoterapia nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.
	Hnačka alebo kolitída 3. stupňa (iba kombinácia liečby) alebo 4. stupňa (monoterapia a kombinácia)	Natrvalo ukončíte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu.
Hepatitída (vzostupy transaminázy alebo celkového bilirubínu)	Vzostup transaminázy alebo celkového bilirubínu 2. stupňa	Prerušte liečbu. Pretrvávajúce zvýšenia laboratórnych hodnôt sa majú liečiť kortikosteroidmi v dávke 0,5 až 1 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže obnoviť liečba po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
	Vzostupy transaminázy alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu.
Vyrážka (vyrážka, svrbenie, Stevensov-Johnsonov syndróm [SJS], toxická epidermálna nekrolýza [TEN])	Vyrážka 3. stupňa	Prerušte liečbu, pokiaľ symptómy neodznejú. Závažná vyrážka sa má liečiť vysokou dávkou kortikosteroidu v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu.
	Vyrážka 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu. Závažná vyrážka sa má liečiť vysokou dávkou kortikosteroidu v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu.
	SJS alebo TEN	Ak je podozrenie na SJS alebo TEN, prerušte liečbu a pacienta pošlite na špecializovanú jednotku na posúdenie a liečbu. Ak sa u pacienta potvrdí SJS alebo TEN, natrvalo ukončíte liečbu.

Definícia stupňa podľa NCI CTCAE v. 4

	1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň	5. stupeň
Pneumonitída	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatická; je indikovaný medicínsky zákrok; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života (samoobslužnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné symptómy; obmedzuje sebestačnosť aktivít denného života; indikuje sa kyslík	Život ohrozujúce zhoršenie dýchania; je indikovaný urgentný zákrok (napr. tracheotómia alebo intubácia)	Smrť
Kolitída	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Bolesť brucha; hlien alebo krv v stolici	Závažná bolesť brucha; zmeny správania sa čriev; je indikovaný medicínsky zákrok; peritoneálne prejavy	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Asymptomatické alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažné; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzujú inštrumentálne aktivity denného života primerané veku (samoobslužnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné alebo medicínsky významné, no nie sú bezprostredne život ohrozujúce; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujú; obmedzujú sebestačnosť aktivít denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Zvýšená ALT/AST	>ULN - 3,0 x ULN	>3,0 - 5,0 x ULN	>5,0 - 20,0 x ULN	>20,0 x ULN	
Zvýšený bilirubín	>ULN - 1,5 x ULN	>1,5 - 3,0 x ULN	>3,0 - 10,0 x ULN	>10,0 x ULN	
Alergická reakcia	Prechodné sčervenenie alebo vyrážka, lieková horúčka <38°C (<100,4°F); zákrok nie je indikovaný	Je indikovaný zákrok alebo prerušenie podávania infúzie; promptné reakcie na symptomatickú liečbu (napr. antihistaminiká, NSAIDS, narkotiká); je indikovaná profylaktická liečba v priebehu ≤24 hodín	Predĺžená (napr. nie rýchlo reagujúca na symptomatickú liečbu a/alebo krátke prerušenie podávania infúzie); opakujúci sa výskyt symptómov po úvodnom zlepšení; z dôvodu klinických následkov je indikovaná hospitalizácia (napr. porucha funkcie obličiek, pľúcne infiltráty)	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Akneiformná vyrážka	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce <10 % plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo citlivosťou	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce 10 - 30 % plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo citlivosťou; spojené s psychosociálnym vplyvom; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života (samoobslužnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce >30 % BSA, plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo citlivosťou; obmedzuje sebestačnosť aktivít denného života; spojená s lokálnou sekundárnou infekciou s indikovaním perorálnych antibiotík	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce akékoľvek % plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo citlivosťou a spájajú sa s rozsiahlou sekundárnou infekciou s indikovaním i.v. antibiotík; život ohrozujúce následky	Smrť
Toxická epidermálna nekrolýza				Olupovanie kože pokrývajúce ≥30 % plochy povrchu tela s pridruženými príznakmi (napr. erytém, purpura alebo oddelenie epidermy)	Smrť

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie a modifikácie liečby

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Odporúčaná modifikácia liečby (nivolumab alebo nivolumab + ipilimumab)	
Nefritída a dysfunkcia obličiek (asymptomatické zvýšenie kreatinínu v sére)	Vzostup kreatinínu v sére 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 0,5 až 1 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Po zlepšení sa môže liečba obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu a liečba sa musí natrvalo ukončiť.	
	Vzostup kreatinínu v sére 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu. Začnite podávať kortikosteroidy v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu.	
Endokrinopatie (hypotyroidizmus, hypertyroidizmus, nedostatočnosť nadobličiek vrátane sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie, hypofyzitída vrátane hypopituitarizmu, diabetes, diabetická ketoacidóza)	Hypotyroidizmus 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu	Ak je to potrebné, začnite substitučné podávanie tyreoidného hormónu. V sledovaní funkcie štítnej žľazy sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu.
	Hypotyroidizmus 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu	
	Hypertyroidizmus 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu	Ak je to potrebné, začnite tyreostatickú liečbu. Pri podozrení akútneho zápalu štítnej žľazy zvážte začatie podávania kortikosteroidov v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Ak je to potrebné, po zlepšení (udalosti 2. alebo 3. stupňa) sa môže liečba obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu.
	Hypertyroidizmus 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu	
	Nedostatočnosť nadobličiek 2. stupňa	Prerušte liečbu	Ak je to potrebné, má sa začať substitučné podávanie fyziologického kortikosteroidu. V sledovaní funkcie nadobličiek a hladín hormónu sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie kortikosteroidu.
	Nedostatočnosť nadobličiek 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu	
	Hypofyzitída 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu	Ak je to potrebné, začnite substitučné podávanie hormónu. Pri podozrení akútneho zápalu hypofýzy zvážte začatie podávania kortikosteroidov v dávke 1 až 2 mg/kg/deň ekvivalentov metylprednizolónu. Ak je to potrebné, po zlepšení (udalosti 2. alebo 3. stupňa) sa môže liečba obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu.
	Hypofyzitída 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu	
	Cukrovka 3. stupňa	Prerušte liečbu	Ak je to potrebné, začnite substitučné podávanie inzulínu. V sledovaní hladín cukru v krvi sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie inzulínu.
	Cukrovka 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu	

Ďalšie reakcie

Infúzne reakcie	Mierna alebo stredne závažná infúzna reakcia	Dôkladne sledujte podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom a použite premedikáciu v súlade s lokálnymi liečebnými postupmi profylaxie infúzných reakcií.
	Závažná alebo život ohrozujúca infúzna reakcia	Podávanie infúzie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom sa musí ukončiť a má sa podať zodpovedajúca medicínska liečba.

Definícia stupňa podľa NCI CTCAE v. 4

	1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň	5. stupeň
Zvýšený kreatinín	>1 - 1,5 x východiskovej hodnoty; >ULN - 1,5 x ULN	>1,5 - 3,0 x východiskovej hodnoty; >1,5 - 3,0 x ULN	>3,0 východiskovej hodnoty; >3,0 - 6,0 x ULN	>6,0 x ULN	
Poruchy obličiek a močových ciest	Asymptomatické alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažné; je indikovaný lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzujú inštrumentálne aktivity denného života (sebestačnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné alebo medicínsky významné, no nie sú bezprostredne život ohrozujúce; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujú; obmedzujú sebestačnosť aktivít denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Hypertyreoidizmus	Asymptomatický; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatický; indikuje sa liečba supresie štítnej žľazy; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života (sebestačnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktivít denného života; je indikovaná hospitalizácia	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Hypotyreoidizmus	Asymptomatický; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatický; indikuje sa substitučné podávanie hormónu štítnej žľazy; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života (sebestačnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktivít denného života; je indikovaná hospitalizácia	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Hypofyzitída (celkové endokrinné poruchy)	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažná; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života (sebestačnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažná alebo medicínsky významná, no nie je bezprostredne život ohrozujúca; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizuje; obmedzuje sebestačnosť aktivít denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Nedostatočnosť nadobličiek	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažné príznaky; je indikovaný medicínsky zákrok	Závažné symptómy; je indikovaná hospitalizácia	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Diabetes mellitus (hyperglykémia)	Hladina glukózy nalačno >ULN - 160 mg/dl; Hladina glukózy nalačno >ULN - 8,9 mmol/l	Hladina glukózy nalačno >160 - 250 mg/dl; Hladina glukózy nalačno >8,9 - 13,9 mmol/l	>250 - 500 mg/dl; >13,9 - 27,8 mmol/l; je indikovaná hospitalizácia	>500 mg/dl; >27,8 mmol/l; život ohrozujúce následky	Smrť
Acidóza	pH <norma, no ≥7,3		pH <7,3	Život ohrozujúce následky	Smrť

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

V klinických skúšaní pri rôznych dávkach a typoch nádorov sa u menej ako 1 % pacientov liečených nivolumabom v monoterapii hlásili nasledovné ipNR:¹

- pankreatitída
- uveitída
- demyelinizácia
- autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odťahujúceho nervu)
- Guillainov Barrého syndróm
- myastenický syndróm
- encefalitída
- gastritída
- sarkoidóza
- duodenitída.
- Po nivolumabe alebo nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa hlásili zriedkavé prípady myotoxicity (myozitída, myokarditída a rabdomyolýza) niektoré so smrteľným následkom. Ak sa u pacienta vyvinú prejavy a príznaky myotoxicity, má sa vykonať dôkladné sledovanie a pacient sa má bez omeškania odoslať špecialistovi na posúdenie a liečbu. Na základe závažnosti myotoxicity sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť alebo ukončiť a má sa začať vhodná liečba.
- Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho syndrómu.
- U pacientov liečených inhibítormi PD-1 bola po uvedení lieku na trh hlásená rejekcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba nivolumabom môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejekcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby nivolumabom oproti riziku novej rejekcie orgánu.

Potenciálne riziko komplikácií alogénnej transplantácie hematopoietických kmeňových buniek pri klasickom Hodgkinovom lymfóme

Predbežné výsledky z následných návštev pacientov podstupujúcich alogénnu HSCT po predchádzajúcej expozícii nivolumabu preukázali vyšší než očakávaný počet prípadov akútnej reakcie štep proti hostiteľovi a mortality súvisiacej s transplantáciou. Pokiaľ nebudú dostupné ďalšie údaje, od prípadu k prípadu sa má vykonať dôkladné zváženie možných prínosov alogénnej HSCT a možného zvýšenia rizika komplikácií súvisiacich s transplantáciou.

Bezpečnostná karta pacienta

Je dôležité, aby ste dali každému pacientovi, ktorý dostáva nivolumab alebo nivolumab v kombinácii s ipilimumabom po prvýkrát alebo pri každej návšteve Bezpečnostnú kartu pacienta. Bezpečnostnú kartu pacienta môžete použiť na prediskutovanie liečby a súvisiacich rizík.

Tento edukačný materiál je vytvorený tak, aby pomohol pacientom porozumieť ich liečbe a ako sa majú zachovať pri výskyte nežiaducich reakcií. V Bezpečnostnej karte pacienta máte vyplniť vaše kontaktné údaje a povedať pacientovi, aby ju nosil vždy so sebou.



Kontrolný zoznam návštev pacienta (prvá a nasledujúce)

PRVÁ NÁVŠTEVA

- S pacientom prediskutujte liečbu, vyplňte Bezpečnostnú kartu pacienta a odporučte pacientovi, aby ju nosil vždy so sebou.
- Povedzte pacientovi, aby si sám neliečil žiadne príznaky, a že má okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri výskyte alebo zhoršení akejkoľvek nežiaducej reakcie.
- Informujte pacienta, že sa u neho môže vyskytnúť rast nádoru alebo vzniknúť nové nádory a že to toto bezpodmienečne neznamená, že liečba nie je účinná.
- Vykonajte vhodné kontrolné vyšetrenia (pozri stranu 2 tohto návodu a SmPC).
- Skontrolujte prejavy a symptómy stavov, ktoré sú v častiach Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní alebo Kontraindikácie v SmPC.

KAŽDÁ ĎALŠIA NÁVŠTEVA

- Vykonajte vhodné kontrolné vyšetrenia (pozri stranu 2 tohto návodu a SmPC)
- Pripomeňte pacientovi, aby si neliečil sám svoje symptómy
- Pripomeňte pacientovi, že vás má okamžite kontaktovať, ak sa u neho vyvinie nežiaduca reakcia, dokonca aj mierna
- Pripomeňte pacientovi, že včasná diagnóza a vhodná liečba sú nevyhnutné na minimalizáciu závažnosti nežiaducich reakcií a s nimi spojených komplikácií.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete na ŠUKL nahlásiť aj pomocou elektronického formulára, ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Ak potrebujete akékoľvek ďalšie informácie týkajúce sa používania lieku OPDIVO (nivolumab) alebo lieku OPDIVO (nivolumab) v kombinácii s ipilimumabom, kontaktuje, prosím, Bristol-Myers Squibb oddelenie medicínskych informácií na telefónnom čísle: + 421 908 708 838; e-mail: adpharmask@adpharma.com.

Referencie:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Opdivo.