

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, 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 ŠUKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Ak sa hlásenie týka biologického lieku je potrebné do hlásenia doplniť aj číslo šarže lieku.

Nežiaduce reakcie sa majú tiež hlásiť spoločnosti Bristol-Myers Squibb prostredníctvom spoločnosti Swixx Biopharma s. r. o., Bratislava, Slovensko, partner Bristol-Myers Squibb, na telefónnom čísle: +421 2 20833 600 alebo na e-mailovú adresu: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.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.
- Poskytuje informácie o bezpečnostnej karte pacienta. Pred každým cyklom liečby a pri každej návšteve je dôležité prezrieť si Bezpečnostnú kartu pacienta spolu s pacientom, aby sa posilnilo jeho chápanie vedľajších účinkov. Obzvlášť potrebné je pacientovi pripomenúť, nutnosť kontaktovať zdravotníckeho pracovníka, ak sa vyvinú vedľajšie účinky.

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 2 20833 600 a na adrese: Swixx Biopharma s. r. o., Regus Apollo Business Centre, Prievozská 4D, Blok E, 821 09 Bratislava, Slovensko, e-mail: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com. Digitálna verzia informácií o minimalizácii rizík je dostupná na nasledovnej webovej adrese: www.nivolumab-hcp-sk.com

Čo je nivolumab?¹

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) immunoglobulín 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, ktoré 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.

Ak sa nivolumab podáva v kombinácii s ipilimumabom, pred začatím liečby si pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku ipilimumabu.

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]) a s akoukoľvek aspartátaminotransferázou [AST]) alebo ťažkou (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN s akoukoľvek AST) poruchou funkcie pečene.
- Prejavy a symptómy poruchy elektrolytov, dehydratácie, endokrinopatií, hyperglykémie a zmien funkcie štítnej žľazy.
- Či je pacient alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Či pacient užíva systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva pri východiskovom bode pred začatím liečby nivolumabom.
- Či mal pacient predchádzajúce skúsenosti so závažnou alebo život ohrozujúcou kožnou nežiaducou reakciou pri predchádzajúcej liečbe inými imunostimulačnými protinádorovými látkami
- Či pacient ide viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.
- Či je pacientka tehotná alebo plánuje otehotnieť alebo či pacientka dojčí.
- Či pacient patrí do ktorejkoľvek skupiny špeciálnej populácie, pri ktorej 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 (pozri detaily ďalej), ako aj možné komplikácie s alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) pri klasickom *Hodgkinovom lymfóme (cHL)*. 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 ipNR sa má liečba prerušiť alebo ukončiť a môže sa vyžadovať systémová liečba kortikosteroidom. Po zlepšení sa môže liečba obnoviť po postupnom znížení dávky k ortikosteroidu¹; 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 ošetrovateľskému 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 kortikosteroidy 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 opakovanému výskytu nežiaducej reakcie.¹ Ak aj napriek použitiu kortikosteroidu nastane zhoršenie alebo nedochádza k zlepšeniu, má sa pridať nekortikosteroidná imunosupresívna liečba. Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu. Antibiotiká sa majú profylakticky použiť na zabránenie vzniku oportúnnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú 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 Yervoy (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 pri:
 - akejkolvek ipNR 3. stupňa, ktorá sa opätovne vyskytne.
 - akejkolvek ipNR 4. stupňa.
 - prvom nástupe 3. stupňa týchto ipNR: pneumonitída, vzostup AST/ALT/bilirubínu, nedostatočnosť nadobličiek alebo myokarditída.
 - prvom nástupe 3. stupňa hnačky/kolitídy pri kombinovanej liečbe nivolumabom a ipilimumabom alebo počas fázy monoterapie nivolumabom po kombinácii liečby
 - akomkoľvek 2. alebo 3. stupni ipNR, ktorá pretrváva napriek modifikácii liečby.
 - nemožnosti znížiť dávku kortikosteroidu na 10 mg prednizónu 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 škrvrité 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 (monoterapia nivolumabom, nezahŕňa druhú fázu liečby po kombinácii liečby)	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 (kombinácia liečby alebo druhá fáza monoterapie nivolumabom po kombinácii liečby) alebo hnačka alebo kolitída 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.
Koža (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 žilových 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	
Stevensov-Johnsonov syndróm			Olupovanie kože pokrývajúce < 10 % plochy povrchu tela (Body Surface Area, BSA) s pridruženými prejavmi (napr. erytém, purpura, odlúčenie epidermy a odlúčenie sliznice)	Olupovanie kože pokrývajúce 10-30 % BSA s pridruženými prejavmi (napr. erytém, purpura, odlúčenie epidermy a odlúčenie sliznice)	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 % BSA s pridruženými prejavmi (napr. erytém, purpura alebo odlúčenie 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 (hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatočnosť nadobličiek vrátane sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie, hypofyzitída vrátane hypopituitarizmu, diabetes, diabetická ketoacidóza)	Hypotyreóza 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.
	Hypotyreóza 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu	
	Hypertyreóza 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.
	Hypertyreóza 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	
	Diabetes 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.
Diabetes 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu		

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
Hypertyreóza	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatická; 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
Hypotyreóza	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatická; 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 alebo v kombinácii s ipilimumabom 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 reekcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba nivolumabom môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko reekcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby nivolumabom oproti riziku nožnej reekcie orgánu.

Komplikácie alogénnej transplantácie hematopoetických kmeňových buniek (Haematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) pri klasickom Hodgkinovom lymfóme (cHL)

Predbežné výsledky z následných návštev pacientov s cHL podstupujúcich alogénnu HSCT po predchádzajúcej expozícii nivolumabu preukázali vyšší než očakávaný počet prípadov akútnej reakcie štepu proti hostiteľovi (GVHD) 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.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených nivolumabom po alogénnej HSCT hlásil náhly nástup a závažná GVHD, niektoré so smrteľným následkom. Liečba nivolumabom môže zvýšiť riziko závažnej GVHD a úmrtia u pacientov, ktorí predtým podstúpili alogénnu HSCT, najmä u tých, ktorí majú prechádzajúcu GVHD v anamnéze. U týchto pacientov sa má zvážiť prínos liečby nivolumabom oproti možnému riziku.

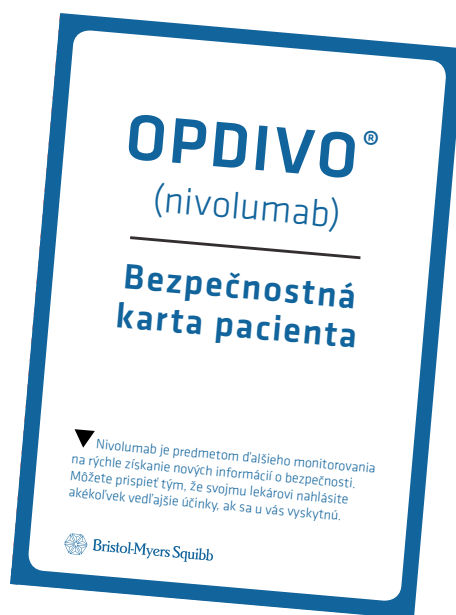
Infúzne reakcie

Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Odporúčaná modifikácia liečby (nivolumab alebo nivolumab + ipilimumab)
Infúzne reakcie	Mierna alebo stredne závažná infúzna reakcia	Dôkladne sledujte podávanie liečby a použite premedikáciu v súlade s lokálnymi liečebnými postupmi na profylaxiu infúzných reakcií.
	Závažná alebo život ohrozujúca infúzna reakcia	Liečba sa musí ukončiť a musí sa podať zodpovedajúca medicínska liečba.

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 bezpodmienečne neznamena, 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, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete na ŠÚKL nahlásiť aj pomocou elektronického formulára, ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/> Ak sa hlásenie týka biologického lieku je potrebné do hlásenie doplniť aj číslo šarže lieku.

Ak potrebujete akékoľvek ďalšie informácie týkajúce sa používania lieku OPDIVO (nivolumab) alebo lieku OPDIVO (nivolumab) v kombinácii s ipilimumabom, kontaktuje, prosím, lokálneho zástupcu spoločnosti Bristol-Myers Squibb spoločnosť Swixx Biopharma s. r. o., Bratislava, Slovensko na telefónnom čísle: +421 2 20833 600 alebo pošlite mail na e-mailovú adresu: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Referencie:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Opdivo.

Opdivo® a súvisiace logá sú obchodnými značkami spoločnosti Bristol-Myers Squibb.
©2018 Spoločnosť Bristol-Myers Squibb. Všetky práva vyhradené.