

Informačná príručka pre pacienta a Bezpečnostná karta pacienta

Informačnú príručku pre pacienta je dôležité poskytnúť každému pacientovi, ktorý dostáva liečbu ipilimumabom po prvýkrát alebo ak požiada o novú kópiu. Informačnú príručku pre pacienta môžete použiť na prediskutovanie liečby ipilimumabom.

Informačná príručka pre pacienta pomôže pacientom porozumieť ich liečbe a ako sa správať, ak sa u nich vyskytnú vedľajšie reakcie (napr. ipNR). Okrem toho obsahuje Bezpečnostnú kartu pacienta s kontaktnými údajmi a pacienti ju majú nosiť vždy so sebou.

Kontrolný zoznam úkonov pri návšteve pacienta (prvej alebo nasledujúcej)

PRVÁ NÁVŠTEVA:

- **Skontrolujte** prejavy a symptómy ipNR a akékoľvek predchádzajúce klinické stavy.
- **Skontrolujte** príslušné laboratórne vyšetrenia.
- **Poskytnite** pacientovi Informačnú príručku pre pacienta a prediskutujte s ním liečbu. Vypĺňte Bezpečnostnú kartu pacienta a informujte ho, aby ju nosil vždy so sebou.
- **Pacienta informujte, aby si sám neliečil žiadne príznaky, aj keď sú mierne, a že má okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri výskyte alebo zhoršení akejkoľvek nežiaducej reakcie, pretože niektoré, ak sa neliečia, sa môžu rýchlo zhoršiť.**
- **Pacienta informujte, že sa u neho môže objaviť rast existujúcich nádorov alebo sa môžu vyvinúť nové nádory počas liečby a to neznamená, že liečba nie je účinná.**

KAŽDÁ NASLEDUJÚCA NÁVŠTEVA:

- **Skontrolujte** príslušné laboratórne vyšetrenia.
- **Skontrolujte** prejavy a symptómy ipNR.
- **Pripomeňte pacientovi, aby si sám neliečil svoje symptómy.**
- **Pripomeňte pacientovi, že vás má okamžite kontaktovať pri výskyte nežiaducej reakcie, pretože niektoré, ak sa neliečia, sa môžu rýchlo zhoršiť.**
- **Pripomeňte** pacientovi, že na minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutná včasná diagnóza a vhodná liečba.

¹ YERVOY Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Viac informácií si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností lieku YERVOY na www.sukl.sk alebo kontaktujte oddelenie medicínskych informácií na telefónnom čísle 0908 708 838, e-mail: medinfo.slovakia@amicuspharma.eu.

Dátum schválenia: 12/2019

Kód: 731SK19NP0262-01

YERVOY® (ipilimumab)

infúzny koncentrát

Informácia o minimalizácii rizík pre zdravotníckych pracovníkov

Návod pre predpisujúceho lekára

YERVOY® je indikovaný na liečbu nádorov ako monoterapia alebo v kombinácii s nivolumabom.

Použite tento návod na minimalizáciu rizík pri liečbe pacientov s **monoterapiou ipilimumabom** pri pokročilom (neresekovateľnom alebo metastatickom) melanóme u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Použite návod na minimalizáciu rizík pre liek OPDIVO® (nivolumab) pri liečbe **ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom**.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. 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 ŠUKL: <https://portal.sukl.sk/eskada/>. Nežiaduce reakcie sa majú tiež hlásiť spoločnosti Bristol-Myers Squibb na oddelenie medicínskych informácií na telefónne číslo: +421-2-20833-600/+421 905 747 753 alebo na e-mailovú adresu: medinfo.slovakia@amicuspharma.eu/regslov@mail.t-com.sk.



Bristol-Myers Squibb

Tento návod

- Tento návod poskytujeme pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacientov monoterapiou ipilimumabom (pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom si, prosím, pozrite návod na minimalizáciu rizík lieku OPDIVO® (nivolumab).
- Je nevyhnutný na zabezpečenie bezpečného a účinného používania ipilimumabu a vhodnej liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií (ipNR).
- Je potrebné si ho prečítať pred predpísaním a podaním ipilimumabu.
- Predstavuje Informačnú príručku pre pacienta a Bezpečnostnú kartu pacienta. Pred každým cyklom liečby je dôležité prezrieť si Informačnú príručku spolu s pacientmi, aby sa posilnilo ich chápanie vedľajších účinkov a nutnosť kontaktovať zdravotníckeho pracovníka, ak sa u nich vyvinú vedľajšie účinky.

Poznámky:

Súhrn dôležitých informácií

- Ipilimumab zvyšuje riziko vzniku závažných imunitne podmienených nežiaducich reakcií (ipNR), ktoré môžu zahŕňať hnačku, kolitídu, hepatitídu, zápal kože, neurologické nežiaduce reakcie, endokrinopatie, zápal očí a ďalšie ipNR.
- Tieto ipNR sa môžu vyskytnúť niekoľko mesiacov po poslednej dávke ipilimumabu, a preto si u pacienta vyžaduje dlhšie následné sledovanie.
- Na minimalizáciu potenciálne život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutná včasná diagnóza a vhodná liečba ipNR.
- Podozrenia na nežiaduce reakcie sa musia okamžite vyhodnotiť, aby sa vylúčili infekcie alebo iné alternatívne etiológie.
- Na základe závažnosti symptómov môže byť potrebné liečbu ipilimumabom prerušiť alebo ukončiť a môže sa vyžadovať systémová liečba vysokou dávkou kortikosteroidu alebo iná imunosupresívna liečba.
- Pacienti majú byť informovaní o symptómoch týchto ipNR a o dôležitosti ich okamžitého hlásenia ošetrojúcemu lekárovi. Z tohto dôvodu je dostupná Informačná príručka pre pacienta a Bezpečnostná karta pacienta.
- Pacientom sa má odporučiť, aby Bezpečnostnú kartu pacienta nosili celý čas so sebou a ukázali ju zdravotníckemu pracovníkovi pri každej návšteve lekára.

Poznámky:

Návod na predpísanie ipilimumabu

Pred predpísaním ipilimumabu a pred každým podaním infúzie skontrolujte:

- testy funkcie pečene
- testy funkcie štítnej žľazy
- akékoľvek prejavy alebo symptómy ipNR vrátane hnačky a kolitídy
- či je pacientka tehotná, plánuje otehotnieť, alebo či dojčí.

Upozornenie

Ipilimumab sa nemá podávať pacientom s ťažkým aktívnym autoimunitným ochorením, u ktorých je ďalšia aktivácia imunitného systému potenciálne život ohrozujúca.

Ďalšie informácie týkajúce sa ipilimumabu sú dostupné v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) a v Pisomnej informácii pre používateľa.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie (ipNR) sa môžu vyskytnúť po ipilimumabe a môžu zahŕňať:

- **Kolitídu**, ktorá môže progredovať do krvácania alebo perforácie čreva.
- **Hepatitídu**, ktorá môže viesť k zlyhaniu pečene.
- **Zápal kože**, ktorý môže progredovať do závažnej kožnej reakcie (napr. toxickej epidermálnej nekrolýzy [TEN], syndrómu liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými symptómami [DRESS]).
- **Neurologické** nežiaduce reakcie, ktoré môžu viesť k motorickej alebo senzorickej neuropatii.
- **Endokrinopatie** postihujúce hypofýzu, nadobličky alebo štítnu žľazu, ktoré môžu ovplyvniť ich funkciu.
- **Zápal očí.**

V klinických skúšaní boli ojedinelé hlásenia **závažných infúzných reakcií.**

Ďalšie ipNR zahŕňajú: uveitídu, eozinofíliu, vzostup hladiny lipázy a glomerulonefritídu. U pacientov liečených ipilimumabom + gp100 peptidovou vakcínou sa navyše hlásila iritída, hemolytická anémia, vzostupy hladiny amylázy, multiorgánové zlyhanie a pneumonitída. Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu.

Skorá diagnóza a vhodná liečba

- Na minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutné okamžité rozpoznanie nežiaducich udalostí a vhodná liečba. Na liečbu závažných ipNR môžu byť potrebné systémové vysoké dávky kortikosteroidov s dodatočnou imunosupresívnou liečbou alebo bez nej.¹
- Pokyny o liečbe a hlásení akýchkoľvek podozrení na nežiaducu reakciu Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv v súlade s požiadavkami národného systému hlásenia si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC).
- Nástup ipNR sa môže vyskytnúť až niekoľko mesiacov po poslednej dávke ipilimumabu.¹

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie a modifikácie liečby

Imunitne podmienená reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Gastrointestinálna (hnačka, kolitída)	1. alebo 2. stupeň	Pacient môže pokračovať v liečbe ipilimumabom. Odporúča sa symptomatická liečba (napr. loperamid, náhrada tekutín) a dôkladné sledovanie. Ak sa mierne až stredne závažné symptómy znovu vyskytnú alebo pretrvávajú počas 5-7 dní, prerušte podávanie ipilimumabu a začnite liečbu kortikosteroidmi (napr. prednizónom v dávke 1 mg/kg perorálne jedenkrát denne). Ak dôjde k vyriešeniu na 0.-1. stupeň alebo k obnoveniu pôvodného stavu, liečba ipilimumabom môže znovu pokračovať.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ipilimumabom a začnite okamžite i.v. liečbu kortikosteroidmi (napr. metylprednizolónom v dávke 2 mg/kg/deň). Ak sú symptómy pod kontrolou, na základe klinického posúdenia začnite postupne znižovanie dávky kortikosteroidov. Postupné znižovanie dávky sa má vykonať v priebehu obdobia minimálne 1 mesiaca, aby sa zabránilo opätovnému výskytu reakcie.
Hepatotoxicita	2. stupeň vzostupu transaminázy alebo celkového bilirubínu	Prerušte podávanie ipilimumabu a sledujte testy funkcie pečene do vyriešenia. Po zlepšení môže liečba ipilimumabom znovu pokračovať.
	3. alebo 4. stupeň vzostupu transaminázy alebo celkového bilirubínu	Natrvalo ukončíte liečbu ipilimumabom a začnite okamžite i.v. liečbu kortikosteroidmi (napr. metylprednizolónom v dávke 2 mg/kg/deň alebo ekvivalentom). Sledujte testy funkcie pečene do normalizácie. Ak sú symptómy pod kontrolou, na základe klinického posúdenia začnite postupne znižovanie dávky kortikosteroidov. Postupné znižovanie dávky sa má vykonať v priebehu obdobia minimálne 1 mesiaca, aby sa zabránilo opätovnému výskytu reakcie. Počas postupného znižovania dávky kortikosteroidu upravujte vzostupy testov funkcie pečene zvýšením dávky kortikosteroidu a spomaľovaním postupného znižovania dávky kortikosteroidu.
Koža (vyrážka, svrbenie, TEN, DRESS)	Kožná vyrážka 1. stupňa alebo 2. stupňa alebo svrbenie 1. stupňa	Pacient môže pokračovať v liečbe ipilimumabom. Odporúča sa symptomatická liečba (napr. antihistaminikami). Ak symptómy pretrvávajú počas 1-2 týždňov a nezlepšia sa po lokálnych kortikosteroidoch, začnite podávať perorálne kortikosteroidy (napr. prednizón v dávke 1 mg/kg/deň alebo ekvivalent).
	Kožná vyrážka 3. stupňa alebo svrbenie 2. stupňa	Prerušte podávanie ipilimumabu. Ak sa symptómy vrátia na úroveň 1. stupňa alebo sa vyriešia, liečba ipilimumabom môže znovu pokračovať.
	Kožná vyrážka 4. stupňa alebo svrbenie 3. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu ipilimumabom a začnite okamžite systémovú i.v. liečbu vysokou dávkou kortikosteroidu (napr. metylprednizolónom v dávke 2 mg/kg/deň). Ak sú symptómy pod kontrolou, na základe klinického posúdenia začnite postupne znižovanie dávky kortikosteroidov. Postupné znižovanie dávky sa má vykonať v priebehu obdobia minimálne 1 mesiaca, aby sa zabránilo opätovnému výskytu reakcie.

Definícia stupňa podľa NCI CTCAE v. 4					
	1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň	5. stupeň
Uveitída	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania	Anteriórna uveitída; indikovaný medicínsky zákrok	Posteriórna alebo pan-uveitída	Slepota (20/200 alebo horšie) v postihnutom oku	
Hrídka (poruchy oka, celkovej)	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 demného živoťa pri meraní veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažná alebo medicínsky významná, no nie je bezprostredne zrak ohrozujúca; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizuje; obmedzuje sebestačnosť aktív demného živoťa	Zrak ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok; slepota (20/200 alebo horšie) v postihnutom oku	Smrť
Eozinofília (poruchy imunitného systému, celkovej)	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 demného živoťa pri meraní veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažná alebo medicínsky významná, no nie je bezprostredne život ohrozujúca; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizuje; obmedzuje sebestačnosť aktív demného živoťa	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Zvýšená lipáza	>ULN - 1,5 x ULN	>1,5 - 2,0 x ULN	>2,0 - 5,0 x ULN	>5,0 x ULN	
Glomerulonefritída	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažná; je indikovaný lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzuje inštrumentálne aktivity demného živoťa pri meraní veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažná alebo medicínsky významná, no nie je bezprostredne život ohrozujúca; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizuje; obmedzuje sebestačnosť aktív demného živoťa	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Zvýšený kreatinín	> 1-1,5 x východisková hodnota; >ULN-1,5 x ULN	> 1,5-3,0 x východisková hodnota; >1,5-3,0 x ULN	> 3,0 východisková hodnota; > 3,0-6,0 x ULN	> 6,0 x ULN	
Hemolyza	Iba laboratórny dôkaz hemolyzy (napr. priamy antiglobulínový test; DAT; Coombs test; schistocyt-ty; znížený haptoglobín)	Dôkaz hemolyzy a >= 2 gm zníženie hemoglobínu	Je indikovaná transfúzia alebo medicínsky zákrok (napr. steroidy)	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
Zvýšená amyláza v sére	>ULN - 1,5 x ULN	>1,5 - 2,0 x ULN	>2,0 - 5,0 x ULN	>5,0 x ULN	
Multiorgánové zlyhanie			Šok s azotémiou a poruchami acidobázy; významné abnormality koagulácie	Život ohrozujúce následky (napr. závislosť od vasopresora a oligurická alebo anurická alebo ischémická kolitída alebo laktátová acidóza)	Smrť
Pneumonitída	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatická; je indikovaný medicínsky zákrok; obmedzuje aktivity demného živoťa (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktív demného živoťa; indikovaný kyslík	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok (napr. tracheostómia alebo intubácia)	Smrť
VKH syndróm (poruchy imunitného systému, celkovej; pozri tiež uveitída)	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažný; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzuje inštrumentálne aktivity demného živoťa pri meraní veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažný alebo medicínsky významný, no nie je bezprostredne život ohrozujúci; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizuje; obmedzuje sebestačnosť aktív demného živoťa	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie a modifikácie liečby

Imunitne podmienená reakcia	Závažnosť	Odporúčaná modifikácia liečby
Iné ipNR (uveitída, eozinofília, vzostup lipázy, glomerulonefritída, iritída, hemolytická anémia, vzostupy amylázy, multiorgánové zlyhanie, pneumonitída, VKH syndróm)	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ipilimumabom a môže byť potrebná okamžitá systémová liečba vysokou dávkou kortikosteroidu.
	Uveitída, iritída, episkleritída súvisiace s ipilimumabom	Ak je to medicínsky indikované, zvažte podávanie očných kvapiek s obsahom kortikosteroidu.

Kedy natrvalo ukončiť liečbu ipilimumabom

Natrvalo ukončíte liečbu ipilimumabom u pacientov s nasledovnými ipNR:

- Hnačka alebo kolitída 3. alebo 4. stupňa
- Vzostup AST, ALT alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa
- Kožná vyrážka 4. stupňa (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy) alebo svrbenie 3. stupňa
- Motorická alebo senzorická neuropatia 3. alebo 4. stupňa
- Imunitne podmienené reakcie 3. alebo 4. stupňa (okrem endokrínopatií 3.-4. stupňa kontrolovaných hormonálnou substitučnou liečbou alebo kožnej vyrážky 3. stupňa)
- Imunitne podmienené poruchy oka \geq 2. stupňa NEREGUJÚCE na lokálnu imunosupresívnu liečbu
- Závažné infúzne reakcie

Ak je potvrdené alebo je podozrenie, že tieto nežiaduce reakcie sú imunitne podmienené, ich liečba si môže vyžadovať aj systémovú liečbu vysokou dávkou kortikosteroidu (pozri SmPC).

Kedy prerušiť podanie dávky ipilimumabu

Podávanie dávky ipilimumabu prerušte u pacientov s nasledovnými ipNR:

- Hnačka alebo kolitída 2. stupňa, ktoré nie sú kontrolované medicínskou liečbou alebo ktoré pretrvávajú (5-7 dní) alebo sa opätovne vyskytnú
- Vzostupy AST, ALT alebo celkového bilirubínu 2. stupňa
- Kožná vyrážka 3. stupňa alebo generalizované/intenzívne svrbenie 2. stupňa bez ohľadu na etiológiu
- Endokrínologické nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa nedostatočne kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou alebo imunosupresívnu liečbou
- Neobjasnená motorická neuropatia 2. stupňa, svalová slabosť alebo senzorická neuropatia (trvajúca dlhšie ako 4 dni)
- Ďalšie nežiaduce reakcie 2. stupňa (okrem stredne závažných infúzných reakcií s dôkladným sledovaním)

		Definícia stupňa podľa NCI CTCAE v. 4								
Kolitída	1. stupeň	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	2. stupeň	Bolesť brucha; hlien alebo krv v stolici	3. stupeň	Závažná bolesť brucha; zmena v správaní sa črev; je indikovaný medicínsky zárok; peritoneálne prejav	4. stupeň	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	5. stupeň	Smrť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Asymptomatické alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažné; je indikovaný minimálny; lokálny alebo neinvazívny zárok; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri bežných denných činnostiach	Závažné alebo medicínsky významné; no nie sú bezprostredne život ohrozujúce; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujú; obmedzuje sebestačnosť aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť					
Zvýšená ALT/AST	$>$ ULN - 1,5 x ULN	$>$ 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	Prechodne stvorené alebo vyrážka, lieková horúčka $<$ 38 °C ($<$ 100,4 °F); zárok nie je indikovaný	Je indikovaný zárok alebo prerušenie podávania infúzie; okamžite odpovede na symptomatickú liečbu (napr. antihistaminiká, NSAIDs, narkotiká); na \leq 24 hodín sú indikované profylaktické liečby	Predĺžená (napr. nie rýchlo reagujúca na symptomatickú liečbu a/alebo krátke prerušenie podávania infúzie); opakujúci sa vyššie symptómy po úvodnom zlepšení; z dôvodu klinického následku je indikovaná hospitalizácia (napr. porucha funkcie obličiek, pľúcne infiltráty)	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť					
Akreiformná vyrážka	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce $<$ 10 % plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo s citlivosťou	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce 10 - 30 % plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo s citlivosťou; spoločne s psychosociálnym vplyvom; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce $>$ 30 % plochy povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo s citlivosťou; obmedzuje sebestačnosť aktívneho 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 s citlivosťou a spájajúce sa s rozsiahlou sekundárnou infekciou s indikovaním i.v. antibiotík; život ohrozujúce následky	Smrť					
Toxická epidermálna nekrolýza										
DRESS	Asymptomatický alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažný; je indikovaný minimálny; lokálny alebo neinvazívny zárok; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri bežných denných činnostiach	Závažný alebo medicínsky významný, no nie je bezprostredne život ohrozujúci; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujú; obmedzuje sebestačnosť aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť					

Definícia stupňa podľa NCI CTCAE v. 4					
	1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň	5. stupeň
Guillainov Barrého syndróm (poruchy nervového systému, celkové)	Asymptomaticky alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažný; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zárok; obmedzené inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažný alebo medicínsky významný, no nie je bezprostredne život ohrozujúci; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujúce; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Príznačky podobné myasténii gravis (poruchy nervového systému, celkové)	Asymptomatické alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažné príznaky; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života; indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujúce; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Periférna motorická neuropatia	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažné príznaky; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života; indikovaná podpora na pomôcka	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Periférna senzorická neuropatia	Asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia	Stredne závažné príznaky; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažná alebo medicínsky významná, no nie je bezprostredne život ohrozujúca; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujúce; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Hypofyzitída (poruchy endokrinného systému, celkové)	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažná; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zárok; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažná alebo medicínsky významná, no nie je bezprostredne život ohrozujúca; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujúce; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Hypotyroidizmus	Asymptomaticky; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Symptomaticky; indikované substitučné podávanie tyroideálneho hormónu; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života; indikovaná hospitalizácia	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Hypopituitarizmus (poruchy endokrinného systému, celkové)	Asymptomaticky alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Symptomaticky; indikované substitučné podávanie tyroideálneho hormónu; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života pri primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažný alebo medicínsky významný, no nie je bezprostredne život ohrozujúci; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizujúce; obmedzuje sebestačnosť aktívit denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
Nedostatočnosť nadobličiek	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažné príznaky; indikovaný medicínsky zárok	Závažné príznaky; indikovaná hospitalizácia	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie a modifikácie liečby

Imunitne podmienená reakcia	Závažnosť	Odporúčaná modifikácia liečby
Neurologická (Guillainov Barrého syndróm, príznaky podobné myasténii gravis, svalová slabosť, senzorická neuropatia, motorická neuropatia)	Neuropatia 2. stupňa	Ak pravdepodobne súvisí s podávaním ipilimumabu, podávanie ipilimumabu prerušte. Ak dôjde k vyriešeniu symptómov na východiskový stav, liečba ipilimumabom môže znovu pokračovať.
	Neuropatia 3. alebo 4. stupňa (senzorická)	Ak je podozrenie, že súvisí s podávaním ipilimumabu, natrvalo liečbu ipilimumabom ukončíte. Liečte v súlade s pokynmi liečby senzorickej neuropatie a začnite okamžite i.v. liečbu kortikosteroidmi (napr. metylprednizolónom v dávke 2 mg/kg/deň).
	Neuropatia 3. alebo 4. stupňa (motorická)	Bez ohľadu na príčinnú súvislosť liečbu ipilimumabom natrvalo ukončíte.
Endokrinopatie (hypofyzitída, hypopituitarizmus, nedostatočnosť nadobličiek, hypotyroidizmus)	Prejavy adrenálnej krízy	Podajte okamžite i.v. liečbu kortikosteroidmi s mineralokortikoidnou aktivitou a vyšetríte pacienta na prítomnosť sepsy alebo infekcií.
	Prejavy adrenálnej insuficiencie (bez krízy)	Zvážte ďalšie vyšetrenia (zahŕňajúce laboratórne hodnotenie a hodnotenie zobrazenia). Pred začatím liečby kortikosteroidmi zvážte vyhodnotenie endokrínnej funkcie.
	Abnormálne zobrazenie hypofýzy alebo laboratórne vyšetrenia endokrínnej funkcie	Podávanie ipilimumabu prerušte a začnite krátku kúru kortikosteroidmi (napr. dexametazónom v dávke 4 mg každých 6 hodín alebo ekvivalentom). Má sa začať náležitá hormonálna substitučná liečba. Môže byť nevyhnutná dlhodobá hormonálna substitučná liečba. Ak sú symptómy pod kontrolou, liečba ipilimumabom sa môže znovu začať a postupné znížovanie dávky kortikosteroidu sa má vykonať v priebehu obdobia minimálne 1 mesiaca, aby sa zabránilo opätovnému výskytu reakcie.