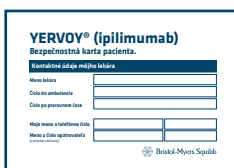
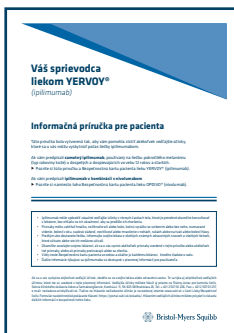


# Informačná príručka pre pacienta a Bezpečnostná karta pacienta

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. Vyplňte 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 sa môžu rýchlo zhoršiť, ak sa neliečia.**
- **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 sa môžu rýchlo zhoršiť, ak sa neliečia.**
- **Pripomeňte** pacientovi, že na minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutná včasná diagnóza a vhodná liečba.

<sup>1</sup> YERVOY Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Viac informácií si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností lieku YERVOY na [www.sukl.sk/www.ema.europa.eu](http://www.sukl.sk/www.ema.europa.eu), alebo kontaktujte oddelenie medicínskych informácií na telefónnom čísle +421-2-20833-600, e-mail: [medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

Dátum schválenia: 03/2020

Kód: 731SK2001873-01

## YERVOY® (ipilimumab)

infúzny koncentrát

## Informácie o minimalizácii rizík pre zdravotníckych pracovníkov

## Príručka 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, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto: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/>. Nežiaduce reakcie sa môžu tiež hlásiť 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](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com).

## Táto príručka

- Túto príručku 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).
- Riadenie sa ňou je nevyhnutné na zabezpečenie bezpečného a účinného používania ipilimumabu a vhodnej liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií (ipNR).
- Je potrebné si ju prečítať pred predpísaním a podaním ipilimumabu.
- Obsahuje 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 vyskytnú 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 sa 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.
- Podľa 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 pri každej návšteve lekára.

## Poznámky:

## Návod na predpísanie ipilimumabu

Pred predpísaním ipilimumabu a pred každým podaním infúzie skontrolujte:

- výsledky testov funkcie pečene
- výsledky testov 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 (PIL).**

## 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 reakcií na infúziu.**

**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 reakcií a vhodná liečba. Na liečbu závažných ipNR môžu byť potrebné systémové vysoké dávky kortikosteroidov s dodatočnou imunosupresívnou liečbou alebo bez nej.<sup>1</sup>
- Pokyny o liečbe a hlásení akýchkoľvek podozrení na nežiaduce reakcie Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC).
- Nástup ipNR sa môže vyskytnúť až niekoľko mesiacov po poslednej dávke ipilimumabu.<sup>1</sup>

# Imunitne podmienené nežiaduce reakcie a modifikácie liečby

Imunitne podmienená reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
<b>Gastrointestinálna (hnačka, kolitída)</b>	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 postupné znižovanie dávky kortikosteroidov. Postupné znižovanie dávky sa má vykonať v priebehu obdobia minimálne 1 mesiaca, aby sa zabránilo opätovnému výskytu reakcie.
<b>Hepatotoxicita</b>	2. stupeň vzostupu transaminázy alebo celkového bilirubínu	Prerušte podávanie ipilimumabu a sledujte výsledky testov 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 výsledky testov funkcie pečene do normalizácie. Ak sú symptómy pod kontrolou, na základe klinického posúdenia začnite postupné 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.
<b>Koža (vyrážka, svrbenie, TEN, DRESS)</b>	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 postupné 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
<b>Uveitída</b>	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania	Anteriórna uveitída; indikovaný medicínsky zákrok	Posteriórna alebo pan-uveitída	Slepoča (20/200 alebo horšie) v postihnutom oku	
<b>Hrídka (poruchy imunitného systému, celkove)</b>	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažná; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzené inštrumentálne aktivity denného života prirátavane 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; denného života	Zrak ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok; slepoča (20/200 alebo horšie) v postihnutom oku	Smrť
<b>Eozinofília (poruchy imunitného systému, celkove)</b>	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažná; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzené inštrumentálne aktivity denného života prirátavane 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; denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
<b>Zvýšená lipáza</b>	>ULN -1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	
<b>Glomerulonefritída</b>	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažná; je indikovaný minimálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzené inštrumentálne aktivity denného života prirátavane 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; denného života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok	Smrť
<b>Zvýšený kreatinín</b>	> 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	Smrť
<b>Hemolyza</b>	Iba laboratórny dôkaz hemolyzy (napr. priamy antiglobulínový test; DAT; Coombsov test; sčítaním; 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
<b>Zvýšená amyláza v sére</b>	>ULN -1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	
<b>Multiorgánové zlyhanie</b>			Sok s azotémiou a poruchami acidobázy; významne abnormálny koagulačné	Život ohrozujúce následky (napr. závislosť od vasopresora a oligurická alebo anurická alebo ischemická kolitída alebo laktátová acidóza)	Smrť
<b>Pneumonitída</b>	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Symptomatická; je indikovaný medicínsky zákrok; obmedzené aktivity denného života (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktív; denného života; indikovaný kyslík	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zákrok (napr. tracheostómia alebo intubácia)	Smrť
<b>VKH syndróm (poruchy imunitného systému, celkove; pozri tiež uveitída)</b>	Asymptomatická alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zákrok nie je indikovaný	Stredne závažný; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zákrok; obmedzené inštrumentálne aktivity denného života prirátavane 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; denného života	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 endokrinopatií 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 dni) 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
- Endokrinologické 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; záchrok nie je indikovaný	2. stupeň Bolesť brucha; hlien alebo krv v stolici	3. stupeň Závažná bolesť brucha; zmena v správaní sa čreva; je indikovaný medicínsky záchrok; peritoneálne prejav	4. stupeň Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný záchrok	5. stupeň Smrť
Poruchy pečene a žilových ciest	Asymptomatické alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; záchrok nie je indikovaný	Stredne závažné; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny záchrok; 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; obmedzujú sebestačnosť aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný záchrok	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); záchrok nie je indikovaný	Je indikovaný záchrok alebo preušírenie podávania infúzie; okamžité odpovede na symptomatickú liečbu (napr. antihistaminiká, NSAIDs, narkotiká); na <24 hodín sú indikované profylaktické liečby	Predĺžená (napr. nie rýchlo reagujúca na symptomatickú liečbu a/alebo krátke prerušenie podávania infúzie); opakujúci sa vysoký symptóm po úvodnom zlepšení; z dôvodu klinického následku je indikovaná hospitalizácia (napr. porucha funkcie obličiek, pľúcne infúzie)	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný záchrok	Smrť
Akneiformná vyrážka	Papuly a/alebo pustuly pokrývajúce <10 % plochy povrchu tela, ktoré môžu povrchu tela, ktoré môžu alebo nemusia súvisieť s príznakmi svrbenia alebo s citlivosťou; 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 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	Asymptomatický alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; záchrok nie je indikovaný	Stredne závažný; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny záchrok; 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	Odpovanie kože pokrývajúce $\geq$ 30 % plochy povrchu tela (BSA, Body Surface Area) s prídruženými príznakmi (napr. erytém, purpura alebo odlúpenie epidermy)	Smrť
DRESS	Asymptomatický alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; záchrok nie je indikovaný	Stredne závažný; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny záchrok; 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 záchrok	Smrť

	1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň	5. stupeň
<b>Guillainov Barrého syndróm (poruchy nervového systému, celkové)</b>	Asymptomaticky 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; prí primerane 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 aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Príznačky podobné myasténii gravis (poruchy nervového systému, celkové)</b>	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; prí primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné alebo medicínsky významné, no nie sú bezprostredne život ohrozujúce; je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; invalidizuje; obmedzuje sebestačnosť aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Periférna motorická neuropatia</b>	Asymptomatická; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Stredne závažné príznaky; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života; prí primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktívneho života; je indikovaná podporná pomôcka	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Periférna senzorická neuropatia</b>	Asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia	Stredne závažná; je indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zárok; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života; prí primerane 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 aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Hypofyzitída (poruchy endokrinného systému, celkové)</b>	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; prí primerane 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 aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Hypotyroidizmus</b>	Asymptomaticky; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Symptomaticky; indikované substitučné podávanie tyroidného hormónu; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života; prí primerane veku (samostatnosť pacienta pri bežných denných činnostiach)	Závažné príznaky; obmedzuje sebestačnosť aktívneho života; je indikovaná hospitalizácia	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Hypopituizarizmus (poruchy endokrinného systému, celkové)</b>	Asymptomaticky alebo mierne symptómy; iba klinické alebo diagnostické pozorovania; zárok nie je indikovaný	Symptomaticky; indikované substitučné podávanie tyroidného hormónu; obmedzuje inštrumentálne aktivity denného života; prí primerane 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 aktívneho života	Život ohrozujúce následky; je indikovaný urgentný zárok	Smrť
<b>Nedostatočnosť nadobličiek</b>	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
<b>Neurologická (Guillainov Barrého syndróm, príznaky podobné myasténii gravis, svalová slabosť, senzorická neuropatia, motorická neuropatia)</b>	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.
<b>Endokrinopatie (hypofyzitída, hypopituizarizmus, nedostatočnosť nadobličiek, hypotyroidizmus)</b>	Prejavy adrenálnej krízy	Podajte okamžite i.v. liečbu kortikosteroidmi s mineralokortikoidnou aktivitou a vyšetrite 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 substituícia. 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.