

EDUKAČNÍ MATERIÁL

OPDIVO® (nivolumab) - koncentrát pro infuzní roztok



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz. Pokud se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Podezření na nežádoucí účinky mohou být také hlášena farmakovigilančnímu oddělení společnosti Bristol-Myers Squibb, a to telefonicky na číslo +420 221 016 111, nebo faxem na číslo +420 221 016 912, nebo emailem na adresu safety_czech@bms.com.

Průvodce zvládáním imunitně podmíněných nežádoucích účinků

Terapeutické indikace

Melanom¹

Přípravek OPDIVO je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Zlepšení přežití bez progresu (PFS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)¹

Přípravek OPDIVO je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých.

Renální karcinom (RCC)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých.

Informace důležité pro bezpečnost léčby

Účelem tohoto průvodce je poskytnout informace o léčebných postupech pro zvládání známých závažných nežádoucích účinků při léčbě nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem u melanomu, respektive při monoterapii nivolumabem u NSCLC a renálního karcinomu, jako jsou imunitně podmíněná pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida a renální dysfunkce, endokrinopatie, vyrážka, infuzní reakce a jiné nežádoucí účinky.

Všichni pacienti léčení přípravkem nivolumab nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem musí obdržet Kartu pacienta, která obsahuje informace o symptomech těchto závažných nežádoucích účinků a o nutnosti bezodkladně o nich informovat svého ošetřujícího lékaře. Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem OPDIVO a poučit ho, že má Kartu pacienta nosit neustále u sebe a předložit ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který mu bude poskytovat zdravotní péči. Karty pacienta pro Vaše pacienty obdržíte poštou nebo přímo od medicínského zástupce společnosti Bristol-Myers Squibb.

K získání kompletních informací o bezpečnosti léčby přípravkem OPDIVO prostudujte, prosím, rovněž Souhrn informací o přípravku:

http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Je-li nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem, prosím, prostudujte také Souhrn informací o přípravku Yervoy (ipilimumab).

Projděte si následující kapitoly a seznamte se s léčbou imunitně podmíněných nežádoucích účinků

Co je nivolumab?

Jak rozpoznat a léčit nežádoucí účinky spojené s léčbou?

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná kolitida

Imunitně podmíněná hepatitida

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná vyrážka

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Infuzní reakce

Úprava léčby při imunitně podmíněných nežádoucích účincích

Co je Nivolumab?¹

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk a bylo dokázáno, že se účastní kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk a zablokování sekrece cytokinů. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk včetně protinádorové odpovědi bloádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.¹

Kombinovaná terapie nivolumabem (anti-PD-1) a ipilimumabem (anti-CTLA-4) měla větší vliv na inhibiční funkci T buněk ve srovnání s efektem samostatného podání jednotlivých přípravků v léčbě metastatického melanomu..

Nejčastější nežádoucí účinky¹

V datovém souboru sloučeném ze studií zkoumajících nivolumab 3 mg/kg v monoterapii napříč typy tumorů (CA209066, CA209037, CA209067 (monoterapeutická skupina), CA209017, CA209057, CA209063 a CA209025) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (34 %), vyrážka (19 %), svědění (14 %), průjem (13 %) nauzea (13 %) a snížená chuť k jídlu (10 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

V datovém souboru sloučeném ze studií s kombinací nivolumabu a ipilimumabu v léčbě melanomu (CA209067 (skupina s kombinovanou léčbou), CA209069 a CA209004-kohorta 8) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) vyrážka (51%), únava (43%), průjem (42 %), pruritus (35 %), nauzea (25 %), pyrexie (19 %), snížená chuť k jídlu (15 %), hypotyreóza (15 %), zvracení (14 %), kolitida (14 %), bolest břicha (13 %), artralgie (11 %) a bolest hlavy (11 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

CA209037 - randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zahrnující pacienty, kteří progredovali při nebo po léčbě ipilimumabem, a pokud byli pozitivní na mutaci BRAF V600, pak progredovali při léčbě inhibitorem BRAF kinázy nebo po ní. Celkem 405 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n=272) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo chemoterapii (n=133), která byla podávána dle volby zkoušejícího, a to buď dakarbazin (1 000 mg/m² každé 3 týdny), nebo karboplatina (AUC 6 každé 3 týdny) a paklitaxel (175 mg/m² každé 3 týdny).

CA209066 - randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší), s potvrzeným, dosud neléčeným, BRAF wild-type melanomem ve stadiu III nebo IV a se skóre fyzické aktivity podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1. Celkem 418 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n=210) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo dakarbazin (n=208) v dávce 1000 mg/m² každé 3 týdny.

CA209017 - randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší) s metastatickým skvamózním NSCLC, kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii platinovým dubletem a s ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Celkem 272 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (N = 135), nebo docetaxel v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 137).

CA209063 - jednoramenná, otevřená studie u 117 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým skvamózním NSCLC po dvou nebo více terapeutických režimech.

CA209057 - randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší), kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii platinovým dubletem a s ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Celkem 582 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (n = 292), nebo docetaxel v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 290).

CA209067 - randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší) s potvrzeným neresekovatelným melanomem ve stadiu III nebo IV, bez ohledu na expresi PD-L1. Pacienti museli mít ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Do studie byli zařazeni pacienti s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem, kteří dosud nebyli léčeni žádnou systémovou protinádorovou léčbou. Celkem 945 pacientů bylo randomizováno, aby dostávali kombinaci nivolumabu s ipilimumabem (n = 314), nivolumab v monoterapii (n = 316) nebo pouze ipilimumab (n = 315).

CA209025 - randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zahrnující dospělé pacienty (18leté a starší) s pokročilým renálním karcinomem, kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné nebo dvou předchozích anti-angiogenních terapiích a celkem neabsolvovali víc než 3 předchozí systémové léčby. Celkem 821 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (n = 410), nebo everolimus v dávce 10 mg denně perorálně (n = 411).

CA209069 - randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 2, vyhodnocující bezpečnost a účinnost kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s léčbou samotným ipilimumabem u 142 pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastatickým) melanomem.

Jak rozpoznat a léčit nežádoucí účinky spojené s léčbou

Nivolumab v monoterapii nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky¹

- Včasné rozpoznání nežádoucích účinků a včasná intervence je důležitou součástí správného použití nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem.
- Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně do 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek nivolumabu nebo kombinace nivolumabu s ipilimumabem se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby.

Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, má být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce¹

- Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku.¹
- Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.¹
- K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.¹

Nivolumab v monoterapii nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu.¹

Je-li nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem a je-li vysazen jeden z těchto přípravků, má se vysadit i druhý přípravek. Pokud se podávání přípravku po určité době obnoví, má se obnovit podle individuálního zhodnocení pacienta buď léčba v kombinaci nebo monoterapie nivolumabem.

Léčba nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončena v případě:¹

- závažných (stupně 3) a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků,
- jakýchkoli život ohrožujících (tj. stupně 4) imunitně podmíněných nežádoucích účinků,
- imunitně podmíněných nežádoucích účinků 2. a 3. stupně, které přetrvávají i po úpravách léčby,
- nemožnosti snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu (8 mg methylprednisolonu) nebo její ekvivalent denně.

Imunitně podmíněná pneumonitida¹

- Při léčbě nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální onemocnění plic, včetně fatálních případů.
- U pacientů mají být monitorovány symptomy pneumonitidy (viz níže).

Symptomy pneumonitidy¹:

- ztížené dýchání či kašel,
- rentgenové změny (např. ohniskové opacity mléčného skla, ložiskové filtráty),
- dušnost,
- hypoxie.

Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění, hlášen u 3,2 % pacientů (56/1728). Nežádoucí účinky 1. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,7 % (12/1728) a nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 1,7 % (29/1728) pacientů. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 0,8 % (14/1728) a stupně 4 u <0,1 % (1/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti hlášeny nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 3,6 měsíce (rozpětí: 0,4-19,6)	Střední doba do vyléčení:¹ 5,3 týdne (rozpětí: 0,6-53,1 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 47 pacientů (84 %)
--	--	---

⁺označuje cenzurované sledování

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění, hlášen u 7,4 % pacientů (33/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 4,5 % pacientů (20/448), 3. stupně u 1,1 % (5/448) a 4. stupně u 0,2 % pacientů (1/448). Jedna pneumonitida 3. stupně se zhoršila během 11 dní ve fatální.

Střední doba do nástupu:¹ 2,3 měsíce (rozpětí: 0,7-6,7)	Střední doba do vyléčení:¹ 6,1 týdnů (rozpětí: 0,3-46,9 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 29 pacientů (87,9 %)
---	--	---

⁺ označuje cenzurované sledování.

Léčba imunitně podmíněné pneumonitidy¹

U pacientů mají být monitorovány symptomy pneumonitidy a vyloučena infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním.

Závažnost pneumonitidy	Pneumonitida 2. stupně (symptomatická)	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně
Úprava léčby nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem a sledování	Vysaďte léčbu dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není případně dokončena léčba kortikosteroidy.	Trvale ukončete léčbu.
Steroidy	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba ¹	Pneumonitida 2. stupně (symptomatická)
	Po zlepšení lze po postupném utlumení kortikosteroidů znovu zahájit léčbu.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 2-4 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a léčba musí být trvale ukončena.

Pneumonitida (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu):

Stupeň 1: Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence

Stupeň 2: Symptomatická; je indikována lékařská intervence; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.)

Stupeň 3: Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků); indikace oxygenoterapie

Stupeň 4: Život ohrožující útlum dýchání; indikace k neodkladnému zákroku (např. tracheotomie, intubace)

Stupeň 5: Úmrtí

Imunitně podmíněná kolitida¹

- Při léčbě nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly pozorovány závažné průjemy nebo kolitida.
- U pacientů má být monitorován výskyt průjmu a dalších symptomů kolitidy (viz níže).

Symptomy průjmu a kolitidy¹:

- vodnatá, řídká či měkká stolice,
- bolest břicha,
- hlen nebo krev ve stolici.

Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt průjmu či kolitidy hlášen u 13,6 % pacientů (235/1728). Nežádoucí účinky 1. stupně závažnosti byl hlášen u 9,0 % (156/1728) a nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášen u 3,0 % (52/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 3. stupně závažnosti byly hlášen u 1,6 % (27/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti hlášen nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 1,8 měsíců (rozpětí: 0,0-20,9)	Střední doba do vyléčení:¹ 2,1 týdnů (rozpětí: 0,1-88,3 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 207 pacientů (89 %)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt průjmu či kolitidy hlášen u 45,5 % pacientů (204/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášen u 13,2 % pacientů (59/448), 3. stupně u 15,4 % (69/448) a 4. stupně u 0,4 % pacientů (2/448). Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti hlášen nebyly..

Střední doba do nástupu:¹ 1,1 měsíce (rozpětí: 0,0-10,40)	Střední doba do vyléčení:¹ 3,0 týdny (rozpětí: 0,1-78,7 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 184 pacientů (90,6 %)
---	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněné kolitidy¹

U pacientů má být monitorován výskyt průjmu a dalších symptomů kolitidy. Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

Závažnost průjmu či kolitidy	Průjem nebo kolitida 2. stupně	Průjem nebo kolitida 3. stupně	Průjem nebo kolitida 4. stupně
Úprava léčby při monoterapii nivolumabem a sledování	Vysaďte nivolumab, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.		Trvale ukončete léčbu.
Úprava léčby nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a sledování	Vysaďte léčbu dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.	Trvale ukončete léčbu.	
Steroidy	Jestliže potíže přetrvávají, řešte je kortikosteroidy v dávce odpovídající	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg

	0,5-1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.
--	---	--	--

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba ¹	2. stupeň závažnosti	3. stupeň závažnosti
	Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo kombinaci nivolumabu s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba.	Po zlepšení lze znovu nasadit monoterapii nivolumabem po postupném utlumení kortikosteroidů.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metyprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a podávání nivolumabu nebo kombinace nivolumabu s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Kolitida (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu):

Stupeň 1: Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence

Stupeň 2: Bolest břicha; hlen nebo příměs krve ve stolici

Stupeň 3: Velká bolest břicha; změny v zažívání a defekaci; indikována lékařská intervence; známky peritoneálního dráždění

Stupeň 4: Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci

Stupeň 5: Úmrtí

Imunitně podmíněná hepatitida¹

- Při léčbě nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná hepatitida.
- U pacientů má být monitorován výskyt symptomů hepatitidy (viz níže).

Symptomy hepatotoxicity¹:

- zvýšení transamináz,
- zvýšení celkového bilirubinu,
- ikterus,
- bolest na pravé straně břicha,
- únava.

Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 7,0 % pacientů (121/1728). Nežádoucí účinky 1. stupně závažnosti byly hlášeny u 3,9 % (68/1728) a nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 1,3 % (22/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,4 % (25/1728) a 4. stupně u 0,3 % (6/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti nebyly hlášeny.

Střední doba do nástupu:¹ 1,9 měsíce (rozpětí: 0,0-18,7)	Střední doba do vyléčení:¹ 5,1 týdnů (rozpětí: 0,1-82,6 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 95 pacientů (79%)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 27,9 % pacientů (125/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 6,3 % pacientů (28/448), 3. stupně u 15,0 % (67/448) a 4. stupně u 1,8 % pacientů (8/448). Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti hlášeny nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 1,4 měsíce (rozpětí: 0,0-11,0)	Střední doba do vyléčení:¹ 5 týdnů (rozpětí: 0,1-53,1 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 116 pacientů (92,8 %)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněné hepatitidy¹

Závažnost vyhodnocení výsledku jaterních testů	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně
Úprava léčby nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a sledování	Vysaďte léčbu dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.	Trvale ukončete léčbu.
Steroidy	Jestliže přetrvává zvýšení laboratorních hodnot, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

Následná léčba	2. stupeň závažnosti
	Po zlepšení lze znovu nasadit léčbu po postupném utlumení kortikosteroidů, jsou-li zapotřebí.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a léčba musí být trvale ukončena.

Hepatobiliární poruchy (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu):

Stupeň 1: Asymptomatické nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence

Stupeň 2: Příznaky střední intenzity; indikována místní nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.) přiměřené věku

Stupeň 3: Vážné nebo lékařsky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků)

Stupeň 4: Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci

Stupeň 5: Úmrtí

Zvýšení hladiny ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) - (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu)

Stupeň 1: >horní hranice normálu (HHN) - 3.0 x HHN

Stupeň 2: >3.0 - 5.0 x HHN

Stupeň 3: >5.0 - 20.0 x HHN

Stupeň 4: >20.0 x HHN

Stupeň 5: -

Zvýšení hladiny bilirubinu (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu)

Stupeň 1: >HHN - 1.5 x HHN

Stupeň 2: >1.5 - 3.0 x HHN

Stupeň 3: >3.0 - 10.0 x HHN

Stupeň 4: >10.0 x HHN

Stupeň 5: -

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce¹

- Při léčbě nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná nefritida a renální dysfunkce.
- U pacientů má být monitorován výskyt symptomů nefritidy a renální dysfunkce (viz níže).

Symptomy nefrotoxicity¹:

- asymptomatický nárůst kreatininu v séru,
- jiné abnormální výsledky testů funkce ledvin,
- snížený objem moči.

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 3,2 % pacientů (55/1728). Nežádoucí účinky 1. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,9 % (32/1728) a nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 0,8 % (14/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,5 % (8/1728), respektive u <0.1 % (1/1728) pacientů. Nefritida či renální dysfunkce 5. stupně závažnosti nebyla hlášena.

Střední doba do nástupu:¹ 2,3 měsíce (rozpětí: 0,0-18,2)	Střední doba do vyléčení:¹ 11,1 měsíců (rozpětí: 0,1-77,1 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 33 pacientů (62%)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 4,2 % pacientů (19/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 1,1 % pacientů (5/448), 3. stupně u 0,9 % (4/448) a 4. stupně u 0,7 % pacientů (3/448). Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti hlášeny nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 2,6 měsíce (rozpětí: 0,5-14,7)	Střední doba do vyléčení:¹ 1,9 týdnů (rozpětí: 0,4-42,6 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 17 pacientů (89,5 %)
--	--	---

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněné nefritidy a renální dysfunkce¹

U pacientů má být monitorován výskyt symptomů nefritidy a je třeba vyloučit etiologii spojenou se základním onemocněním.¹

Závažnost zvýšení kreatininu v séru	Zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně	Zvýšení kreatininu v séru 4. stupně
Úprava léčby (nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem) a sledování	Vysaďte léčbu, dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.	Trvale ukončete léčbu.
Steroidy	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Nasaďte kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.

NCI-CTCAE v4 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu, verze 4.0.

Následná léčba¹	Zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně
	Po zlepšení lze znovu zahájit léčbu po postupném utlumení kortikosteroidů.
	Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolonu nebo jeho perorálního ekvivalentu denně a léčba musí být trvale ukončena.

Onemocnění ledvin a močových cest (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu)

Stupeň 1: Asymptomatická nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence

Stupeň 2: Příznaky střední intenzity; indikována místní nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.)

Stupeň 3: Vážné nebo lékařsky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků)

Stupeň 4: Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci

Stupeň 5: Úmrtí

Imunitně podmíněné endokrinopatie¹

- Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly pozorovány vážné endokrinopatie, jako je hypotyreóza, hypertyreóza, hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin a diabetická ketoacidóza.
- Monitorujte pacienty s ohledem na výskyt klinických příznaků a symptomů endokrinopatií, hyperglykemie a změn funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení) - viz níže.

Symptomy endokrinopatie¹:

- únava,
- bolesti hlavy,
- změny duševního stavu,
- bolesti břicha,
- neobvyklé střevní projevy,
- hypotenze,
- porucha zraku,
- změny hmotnosti,
- nadměrná žízeň,
- produkce nadměrného množství moči,
- zvýšená chuť k jídlu spojená se ztrátou hmotnosti,
- pocit únavy, ospalosti, slabosti, deprese, podrážděnosti a celkové nevolnosti,
- jiné nespecifické symptomy.

Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt poruch štítné žlázy hlášen u 8,6 % pacientů (149/1728). Nežádoucí účinky 1. stupně závažnosti byly hlášeny u 3,6 % (62/1728) pacientů a nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 4,9 % (85/1728) pacientů. Poruchy štítné žlázy 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,1 % (2/1728) pacientů.

Byla hlášena hypofyzitida (1x stupně 1; 1x stupně 2 a 3x stupně 3), nedostatečnost nadledvin (1x stupně 1; 5x stupně 2 a 4x stupně 3), diabetes mellitus (1x stupně 2) a diabetická ketoacidóza (2x stupně 3). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně závažnosti 4 nebo 5.

Střední doba do nástupu:¹ 2,8 měsíců (rozpětí: 0,4-14,0)	Střední doba do vyléčení:¹ 66,6 týdnů (rozpětí: 0,4-96,1 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 74 pacientů (45%)
--	---	--

⁺označuje cenzurované sledování

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt poruch štítné žlázy hlášen u 23,7 % pacientů (106/448). Poruchy štítné žlázy 2. a 3. stupně byly hlášeny u 13,4 % (60/448), resp. 1,6 % pacientů (7/448). Hypofyzitida 2. a 3. stupně byla hlášena u 6,0 % (27/448), resp. 1,8 % (8/448) pacientů. Adrenální insuficience 2. a 3. stupně byla hlášena v obou případech u 1,1 % pacientů (5/448), stupeň 4 byl hlášen u 0,2 % pacientů (1/448). Diabetes mellitus stupně 1 a 2 a diabetická ketoacidóza stupně 4 byly vždy hlášeny u 0,2 % pacientů (1/448). Endokrinopatie 5. stupně závažnosti hlášeny nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 1,5 měsíců (rozpětí: 0,0-10,1)	Střední doba do vyléčení:¹ ----- (rozpětí: 0,4-74,4 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 59 pacientů (45%)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněných endokrinopatií¹

	Symptomatická hypotyreóza	Symptomatická hypertyreóza	Symptomatická nedostatečnost nadledvin	Symptomatická hypofyzitida	Symptomatický diabetes
Úprava léčby nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem	. Vysaďte dávku.	Vysaďte dávku. Dle potřeby je možno zahájit tyreostatickou léčbu.	Při nedostatečnosti nadledvin 2. stupně vysaďte dávku. Při nedostatečnosti nadledvin stupně 3 nebo 4 trvale ukončete léčbu.	Při hypofyzitidě 2. nebo 3. stupně vysaďte dávku. Při hypofyzitidě stupně 4 trvale ukončete léčbu.	V případě symptomatického diabetu vysaďte dávku. V případě život ohrožujícího diabetu trvale ukončete léčbu.
	V případě život ohrožujících stavů trvale ukončete léčbu.				
Hormonální substituční léčba	Dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy.			Dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba.	Dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem.
Steroidy		Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, zvažte nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolon u nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	Dle potřeby má být zahájena substituční léčba k obnovení fyziologické hladiny kortikosteroidů.	Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, zvažte nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg intravenózního metylprednisolon u nebo jeho perorálního ekvivalentu denně.	
Sledování	Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.		Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba kortikosteroidy.	Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.	Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem.
Následná léčba		Po zlepšení symptomů lze znovu zahájit léčbu po postupném utlumení kortikosteroidů, jsou-li zapotřebí.		Po zlepšení symptomů lze znovu zahájit léčbu po postupném utlumení kortikosteroidů, jsou-li zapotřebí.	

	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Hypertyreóza	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Symptomatická; indikace k supresní léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.)	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků); indikace k hospitalizaci	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypotyreóza	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Symptomatická; indikace k substituční léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.)	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků); indikace k hospitalizaci	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypofyzitida (endokrinní onemocnění obecně)	Asymptomatická nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Příznaky střední intenzity; indikována místní nebo neinvasivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.) přiměřené věku	Vážné nebo lékařsky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků)	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Nedostatečnost nadledvin	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Příznaky střední intenzity; je indikována lékařská intervence	Závažné příznaky; indikace k hospitalizaci	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Diabetes mellitus (hyperglykémie)	Glykémie nalačno >HHN - 160 mg/dL; Glykémie nalačno >HHN - 8.9 mmol/L	Glykémie nalačno >160 - 250 mg/dL; Glykémie nalačno >8.9 - 13.9 mmol/L	>250 - 500 mg/dL; >13.9 - 27.8 mmol/L; indikace k hospitalizaci	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L; život ohrožující stav	Úmrtí
Acidóza	pH <normál, ale >=7.3		pH <7.3	Život ohrožující stav	Úmrtí

*HHN – horní hranice normálu

Imunitně podmíněná vyrážka¹

- Závažná vyrážka byla pozorována při léčbě nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem i při monoterapii nivolumabem, byť méně často.
- Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití nivolumabu u pacientů, kteří prodělali závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky na předchozí léčbu jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Symptomy vyrážky¹

- zánět kůže, který může vést k vyrážce a svědění
- puchýřky, vředy, odlupování pokožky

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt vyrážky 28,0 % (484/1728). Nežádoucí účinky 1. stupně závažnosti byly hlášeny u 21,9 % (378/1728) pacientů. Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 5,2 % (89/1728), resp. 1,0 % (17/1728) pacientů. Nežádoucí účinky stupně závažnosti 4 nebo 5 hlášeny nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 1,4 měsíce (rozpětí: 0,0-17,2)	Střední doba do vyléčení:¹ 18,1 týdnů (rozpětí: 0,1-113,7 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 295 pacientů (62 %)
--	--	--

⁺označuje cenzurované sledování

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt vyrážky hlášen u 63,4 % pacientů (284/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 19,2 % pacientů (86/448) a 3. stupně u 7,4 % pacientů (33/448). Nežádoucí účinky 4. a 5. stupně závažnosti hlášeny nebyly.

Střední doba do nástupu:¹ 0,5 měsíce (rozpětí: 0,0-9,7)	Střední doba do vyléčení:¹ 10,4 týdnů (rozpětí: 0,1-74,0 ⁺)	Počet vyléčených:¹ 192 pacientů (68 %)
---	---	--

⁺označuje cenzurované sledování

Léčba imunitně podmíněné vyrážky¹

Závažnost vyrážky	Vyrážka 3. stupně	Vyrážka 4. stupně
Úprava léčby (nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem) a následné sledování	Vysaďte dávku, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.	Trvale ukončete léčbu.
Steroidy	Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávce 1 až 2 mg/kg/den ekvivalentu methylprednisonu.	

podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu

Toxická epidermální nekrolýza – Steven-Johnsonův syndrom

Vzácně byly pozorovány případy toxické epidermální nekrolýzy (TEN), některé z nich s fatálními následky.

Příznaky Steven-Johnsonova syndromu (SJS) nebo toxické epidermální nekrolýzy (TEN) při léčbě nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem	Pokud se objeví příznaky SJS nebo TEN, má být léčba přerušena a pacient má být vyšetřen a léčen na specializovaném oddělení. Pokud se během léčby nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem vyvine u pacienta SJS nebo TEN, doporučuje se trvalé ukončení léčby.
---	---

Alergické reakce (podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu)

Stupeň 1: Přechodné návaly horka nebo vyrážka, léková horečka < 38°C; není třeba intervence

Stupeň 2: Indikace k intervenci nebo přerušení infuze; rychlá odpověď na symptomatickou léčbu (např. antihistaminika, nesteroidní antiflogistika, narkotika); profylaktická medikace indikována na ≤ 24 hod

Stupeň 3: Trvající delší dobu (např. bez rychlé odpovědi na symptomatickou léčbu nebo krátké přerušení infuze); návrat symptomů po počátečním zlepšení stavu; v případě klinických následků indikována hospitalizace (např. narušení funkce ledvin, plicní infiltrát)

Stupeň 4: Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci

Stupeň 5: Úmrtí

Akneiformní erupce

Stupeň 1: papuly a/nebo pustuly pokrývající <10% povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí

Stupeň 2: papuly a/nebo pustuly pokrývající 10 – 30 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí; má psychosociální důsledky; omezující běžné každodenní aktivity (příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.)

Stupeň 3: papuly a/nebo pustuly pokrývající >30 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí; omezující každodenní péči o sebe sama (osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků); spojeny s lokální superinfekcí a indikací k perorální antibiotické léčbě

Stupeň 4: papuly a/nebo pustuly pokrývající jakékoliv % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí, ale jsou spojeny s rozsáhlou superinfekcí a indikací k intravenózní antibiotické léčbě

Stupeň 5: Úmrtí

Toxická epidermální nekrolýza

Stupeň 4: Odlupování kůže na ≥ 30% povrchu těla s navazujícími symptomy (např. erytém, purpura, odloučení epidermy)

Stupeň 5: Úmrtí

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených monoterapií nivolumabem v klinických studiích napříč různým dávkováním a typům nádorů¹:

- pankreatitida,
- uveitida,
- demyelinizace,
- autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens),
- syndrom Guillain-Barré,
- hypopituitarismus,
- myastenický syndrom.

Napříč klinickými studiemi zkoumajícími terapii nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly u méně než 1 % pacientů hlášeny tyto další klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky:

- gastritida
 - sarkoidóza
 - duodenitida
-
- U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin¹.
 - Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a má být zahájena léčba kortikosteroidy¹.
 - Po zlepšení lze znovu pokračovat v léčbě po postupném utlumení kortikosteroidů¹.
 - Podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno v případě výskytu jakéhokoliv opakujícího se závažného imunitně podmíněného nežádoucího účinku nebo jakéhokoliv život ohrožujícího imunitně podmíněného nežádoucího účinku¹.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených monoterapií nivolumabem byl výskyt hypersenzitivity a infuzních reakcí 4,1 % (71/1728), 3x stupně 3 a 2x stupně 4 závažnosti.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt hypersenzitivity a infuzních reakcí 3,8 % (17/448); všechny případy byly buď stupně 1 nebo 2 závažnosti. Reakce 2. stupně byly hlášeny u 2,2 % (10/448) pacientů. Nebyly hlášeny žádné reakce stupně 3-5.

V případě těžké nebo život ohrožující infuzní reakce musí být podání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ukončeno a zahájena odpovídající léčba. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem za současného důkladného sledování a používání premedikace podle lokálních terapeutických postupů pro profylaxi reakcí na infuzi.

Úprava léčby při imunitně podmíněných nežádoucích účincích¹

Zvyšování nebo snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušení nebo vysazení dávky.¹

Doporučená úprava léčby nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem ¹		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida 2. stupně	Vysadte léčbu dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a případně dokud není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida 2. stupně	Vysadte léčbu dokud symptomy neustoupí a případně dokud není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Průjem nebo kolitida 3. stupně: - monoterapie nivolumabem - kombinace nivolumabu s ipilimumabem	Vysadte léčbu dokud symptomy neustoupí a případně dokud není dokončena léčba kortikosteroidy. Trvale ukončete léčbu.
	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná hepatitida	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Vysadte léčbu, dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena případná léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Zvýšení AST, ALT, nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu 2. nebo 3. stupně	Vysadte léčbu, dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena případná léčba kortikosteroidy.
	Zvýšení kreatininu 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza, hypertyreóza nebo hypofýzitida stupně 2 nebo 3, nedostatečnost nadledvin stupně 2, diabetes stupně 3	Vysadte léčbu dokud symptomy neustoupí a není případně dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu. Léčba by měla pokračovat současně s hormonální substituční léčbou, pouze pokud nejsou přítomny žádné symptomy.
	Hypotyreóza, hypertyreóza nebo hypofýzitida stupně 4, nedostatečnost nadledvin stupně 3 nebo 4, diabetes stupně 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná vyrážka	Vyrážka 3. stupně	Vysadte dávku, dokud symptomy neustoupí a není dokončena případná léčba kortikosteroidy.
	Vyrážka 4. stupně (včetně SJS a TEN)	Trvale ukončete léčbu.
Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 3 (první výskyt)	Vysadte dávku, dokud symptomy neustoupí a není dokončena případná léčba kortikosteroidy.
	Stupeň 4 nebo opakovaný výskyt nežádoucího účinku stupně 3; nežádoucí účinek stupně 2 nebo 3 přetrvávající i po úpravě léčby; nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg predisonu (či 8 mg methylprednisolonu) nebo jeho ekvivalentu denně	Trvale ukončete léčbu.

Poznámka: stupně toxicity podle NCI CTCAE v4 – terminologická kritéria nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu

Pokud budete potřebovat jakékoliv bližší informace o užívání přípravku OPDIVO™, kontaktujte prosím oddělení medicínských informací společnosti Bristol-Myers Squibb na telefonu +420 221016173 či emailem medinfo.czech@bms.com.

Seznam použité literatury:

1. Opdivo - souhrn údajů o přípravku.

Datum interního schválení: 01.09.2016

Job 1506CZ16NP05623-01