

OPDIVO[®] ▼

(nivolumab)

Koncentrat za otopinu za infuziju

Vodič za zdravstvene radnike za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava kod primjene lijeka Opdivo[®] ▼ (nivolumab)

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka OPDIVO[®] u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju

- Nivolumab, u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom, povećava rizik od teških imunološki uzrokovanih nuspojava, koje mogu uključivati pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis i disfunkciju bubrega, endokrinopatije, kožne reakcije i druge imunološki uzrokovane nuspojave (detalje vidjeti poslje), kao i rizik od mogućih komplikacija alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) u klasičnom Hodgkinovom limfomu (cHL). Te imunološki uzrokovane nuspojave mogu nastupiti nekoliko mjeseci nakon posljednje doze nivolumaba.
- Prije nego što propišete nivolumab, trebate provjeriti:
 - nalaze testova jetrene funkcije
 - znakove i simptome poremećaja **elektrolita**, dehidracije, endokrinopatija, hiperglikemije i promjena u funkciji štitnjače
 - je li bolesnik **alergičan** na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
 - uzima li bolesnik sistemske kortikosteroide i druge imunosupresive prije početka terapije nivolumabom
 - je li bolesnik prethodno iskusio ozbiljnu ili po život opasnu kožnu nuspojavu na prethodno liječenje s drugim imuno-stimulirajućim lijekom protiv raka
 - da li će bolesnik upravljati vozilom ili raditi sa strojevima
 - je li bolesnica **trudna** ili **planira** trudnoću, odnosno **doji** li
 - pripada li bolesnik bilo kojoj od posebnih skupina kod kojih je potreban oprez, uključujući slučajeve u kojima su podaci ograničeni ili ih nema
- Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje nuspojava ključni su za minimiziranje po život opasnih komplikacija.
- Suspektne nuspojave moraju se odmah ocijeniti kako bi se isključile infekcije ili druge moguće etiologije.
- Ovisno o težini imunološki uzrokovanih nuspojava, primjena se mora odgoditi ili trajno prekinuti, a možda će biti potrebno i sistemsko liječenje kortikosteroidima.
- Nakon poboljšanja, liječenje se može nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Liječenje se mora trajno prekinuti u slučaju bilo koje teške imunološki uzrokovane nuspojave koja se ponovi, kao i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave opasne po život.
- Bolesnike i njihove njegovatelje treba upoznati sa simptomima imunološki uzrokovanih nuspojava i upozoriti ih koliko je važno da ih odmah prijave svom liječniku. Bolesniku se pri svakom posjetu mora dati Kartica s upozorenjima za bolesnika, koja može pomoći pri razgovoru o rizicima.
- Bolesnike treba uputiti da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima pri svakom posjetu liječniku.

Ovaj vodič

- Namijenjen je zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika koji primaju nivolumab, u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima.
- Neophodan je za osiguravanje sigurne i učinkovite primjene nivolumaba i odgovarajuće zbrinjavanje nekih nuspojava povezanih s ovim lijekom.
- Mora se pročitati prije propisivanja i primjene nivolumaba
- Prikazuje Karticu s upozorenjima za bolesnika. Važno je zajedno s bolesnicima proći kroz sadržaj te kartice prije svakog ciklusa liječenja, kako bi se učvrstilo njihovo poznavanje nuspojava i podsjetilo ih da se moraju javiti zdravstvenom radniku ako se one pojave.

Liječnici također moraju uputiti bolesnike da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji bi ih mogli liječiti. Karticu s upozorenjima za bolesnika možete dobiti na adresi predstavnika kompanije Bristol-Myers Squibb u Republici Hrvatskoj:
Swixx Biopharma d.o.o. Strojarska 20, 10 000 Zagreb, Tel: 01/2078 500 ili nam uputiti zahtjev na e-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com.

Mrežna stranica na kojoj je dostupan ovaj edukacijski materijal dostupna je putem poveznice:
www.nivolumab-hcp-hr.com.

Što je nivolumab?¹

OPDIVO® je indiciran za liječenje različitih vrsta tumora, u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom.

Cjeloviti popis trenutno odobrenih indikacija i tipova bolesnika u kojih biste nivolumab trebali primjenjivati uz oprez, možete pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka za nivolumab (SmPC).

Nivolumab je ljudsko imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo (HuMAb) koje se vezuje za receptor programirane stanične smrti-1 (engl. *programmed death-1*, PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 je negativan regulator aktivnosti T-stanica za koji se pokazalo da sudjeluje u kontroli imunog odgovora T-stanica. Vezivanje PD-1 s ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani u antigen prezentirajućim stanicama i mogu biti eksprimirani na tumorskim stanicama ili drugim stanicama u mikrookolini tumora, dovodi do inhibicije proliferacije T-stanica i lučenja citokina. Nivolumab potencira odgovore T-stanica, uključujući protutumorske odgovore, tako što blokira vezivanje receptora PD-1 za ligande PDL-1 i PD-L2.¹

Kombinirana inhibicija koju ostvaruju nivolumab (anti-PD-1) i ipilimumab (anti-CTLA-4) dovodi do poboljšanih protutumorskih odgovora kod odabranih odobrenih indikacija navedenih u SmPC-u.

Kada se nivolumab primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ipilimumab prije početka liječenja.

Važne informacije koje je potrebno zapamtiti

- Nivolumab, u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom, povećava rizik od teških imunološki uzrokovanih nuspojava, koje mogu uključivati pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis i disfunkciju bubrega, endokrinopatije, kožne reakcije i druge imunološki uzrokovane nuspojave (detalje vidjeti poslje), kao i rizik od mogućih komplikacija alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) u klasičnom Hodgkinovom limfomu (cHL).
Te imunološki uzrokovane nuspojave mogu nastupiti nekoliko mjeseci nakon posljednje doze nivolumaba.
- Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje nuspojava ključni su za minimiziranje po život opasnih komplikacija.
- Suspektne nuspojave moraju se odmah ocijeniti kako bi se isključile infekcije ili druge moguće etiologije.
- Ovisno o težini imunološki uzrokovanih nuspojava, primjena se mora odgoditi ili trajno prekinuti, a možda će biti potrebno i sistemsko liječenje kortikosteroidima. Nakon poboljšanja, liječenje se može nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida¹. Liječenje se mora trajno prekinuti u slučaju bilo koje teške imunološki uzrokovane nuspojave koja se ponovi, kao i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave opasne po život.¹
- Bolesnike i njihove njegovatelje treba upoznati sa simptomima imunološki uzrokovanih nuspojava i upozoriti ih koliko je važno da ih odmah prijave svom liječniku. Bolesniku se pri svakom posjetu mora dati Kartica s upozorenjima za bolesnika, koja može pomoći pri razgovoru o rizicima.
- Bolesnike treba uputiti da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima pri svakom posjetu liječniku.

Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje

- Brzo prepoznavanje nuspojava i njihovo odgovarajuće liječenje ključni su za minimiziranje po život opasnih komplikacija.¹
- Za liječenje teških imunološki uzrokovanih nuspojava može biti potrebno sistemsko liječenje kortikosteroidima, uz dodatnu imunosupresivnu terapiju ili bez nje. Ako se za liječenje nuspojave primjenjuje imunosupresija kortikosteroidima, njihova se doza mora smanjivati postupno tijekom najmanje jednog mjeseca nakon poboljšanja, jer naglo smanjenje doze može dovesti do pogoršanja ili ponovnog nastupa nuspojave.¹ Ne-kortikosteroidna imunosupresivna terapija treba se dodati u slučaju pogoršanja ili ako se stanje nije popravilo unatoč primjeni kortikosteroida. Liječenje nivolumabom u monoterapiji ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili neku drugu imunosupresivnu terapiju.¹ Profilaktička primjena antibiotika treba se primijeniti kako bi se spriječile oportunističke infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju.¹
- Primijećeni su netipični odgovori (npr. prolazno povećanje veličine tumora ili pojava manjih novih tumorskih lezija tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a u nastavno smanjenje tumora). Preporuča se nastaviti liječenje nivolumabom kod klinički stabilnih bolesnika kod kojih se u početku zamjećuje progresija bolesti, sve dok se progresija bolesti u potpunosti ne potvrdi¹
- Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati (najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze) jer kod liječenja nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom nuspojave mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ili po njegovu završetku.
- Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab (i ipilimumab, ako ste propisali kombiniranu terapiju) za smjernice o liječenju. Kada se nivolumab primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom, ako se odgodi primjena jednog od tih dvaju lijekova, treba odgoditi i primjenu drugog lijeka. Ako se nakon odgode nastavi s primjenom, liječenje se može nastaviti ili kombiniranom terapijom ili monoterapijom nivolumabom, ovisno o ocjeni pojedinog bolesnika.¹
- Uz slučajeve istaknute u tablicama za modifikaciju liječenja koje se navode u nastavku, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti i u slučaju¹:
 - bilo koje teške (3. stupnja) imunološki uzrokovane nuspojave koja se ponovi
 - bilo koje po život opasne (4. stupnja) imunološki uzrokovane nuspojave
 - pri prvoj pojavi ovih imunološki uzrokovanih nuspojave 3. stupnja: pneumonitis, povišene vrijednosti AST/ALT/bilirubin, insuficijencija adrenalne žlijezde, ili miokarditis
 - pri prvoj pojavi proljeva/kolitisa 3. stupnja kod kombinirane terapije nivolumabom i ipilimumabom ili tijekom faze monoterapije nivolumabom nakon kombinirane terapije
 - bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 2. ili 3. stupnja koja ne prolazi unatoč modifikacijama liječenja
 - nemogućnosti smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan

Imunološki uzrokovane nuspojave i modifikacije liječenja

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Pneumonitis (radiografske promjene kao što su fokalna zasjenjenja nalik na mliječno staklo ili mrljasti infiltrati, dispneja, hipoksija)	Pneumonitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, može se nastaviti liječenje nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, treba povećati kortikosteroide na 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona i trajno prekinuti liječenje.
	Pneumonitis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
Kolitis (proljev, bol u abdomenu, sluz ili krv u stolici)	Proljev ili kolitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu. Ako proljev ili kolitis potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, može se nastaviti liječenje nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, treba povećati dozu kortikosteroida na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona i trajno prekinuti liječenje.
	Proljev ili kolitis 3. stupnja (monoterapija nivolumabom koja ne uključuje drugu fazu liječenja nakon kombinirane terapije)	Odgoditi primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, nastaviti monoterapiju nivolumabom nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, trajno prekinuti monoterapiju nivolumabom.
	Proljev ili kolitis 3. stupnja (kombinirana terapija ili druga faza monoterapije nivolumabom nakon kombinirane terapije) ili 4. stupnja (monoterapija i kombinirana terapija)	Trajno prekinuti primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
Hepatitis (povišene razine transaminaza ili ukupnog bilirubina)	Povišena razina transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stupnja	Odgoditi primjenu. Ako povišena laboratorijskih vrijednosti potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, nastaviti liječenje nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, treba povećati dozu kortikosteroida na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona i trajno prekinuti liječenje.
	Povišena razina transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
Koža (osip, svrbež, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza [TEN])	Osip 3. stupnja	Odgoditi primjenu dok se simptomi ne povuku. Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
	Osip 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu. Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
	SJS ili TEN	Ako se <u>sumnja</u> na SJS ili TEN, odgoditi primjenu i uputiti bolesnika u specijaliziranu jedinicu radi ocjene i liječenja. Ako se <u>potvrdi</u> SJS ili TEN, trajno prekinuti primjenu.

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Pneumonitis	Asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Simptomatski; indicirana je medicinska intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je primjena kisika	Po život opasno smanjenje respiratorne funkcije; indicirana je hitna intervencija (npr. traheotomija ili intubacija)	Smrt
Kolitis	Asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Bol u abdomenu, sluz ili krv u stolici	Jaka bol u abdomenu; promjene u aktivnosti crijeva; indicirana je medicinska intervencija; peritonejski znakovi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Poremećaji jetre i žuči	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničavaju svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Povišena razina ALT-a/AST-a	>GGN - 3.0 x GGN	>3.0 - 5.0 x GGN	>5.0 - 20.0 x GGN	>20.0 x GGN	
Povišena razina bilirubina	>GGN - 1.5 x GGN	>1.5 - 3.0 x GGN	>3.0 - 10.0 x GGN	>10.0 x GGN	
Sindrom Stevens-Johnson			Otpadanje kože na >10% površine tijela s pripadajućim simptomima (npr. eritemom, purpuru, odvajanjem epidermisa i odvajanjem mukozne membrane).	Otpadanje kože na 10-30% površine tijela s pripadajućim simptomima (npr. eritemom, purpuru, odvajanjem epidermisa i odvajanjem mukozne membrane)	Smrt
Akneiformni osip	Papule i/ili pustule koje prekrivaju < 10% površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir	Papule i/ili pustule koje prekrivaju 10 - 30% površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir; udružen sa psihosocijalnim učinkom; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Papule i/ili pustule koje prekrivaju > 30% površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; udružen s lokalnom superinfekcijom za koju su indicirani oralni antibiotici	Papule i/ili pustule koje prekrivaju bilo koji postotak površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir, a udružene su s proširenom superinfekcijom za koju su indicirani i.v. antibiotici; po život opasne posljedice	Smrt
Toksična epidermalna nekroliza				Otpadanje kože na ≥ 30% površine tijela s popratnim simptomima (npr. eritemom, purpuru ili odvajanjem epidermisa)	Smrt

Imunološki uzrokovane nuspojave i modifikacije liječenja

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Nefritis i disfunkcija bubrega (asimptomatsko povišenje razine kreatinina u serumu)	Povišenje razine kreatinina u serumu 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, nastaviti liječenje nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, treba povećati dozu kortikosteroida na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona i trajno prekinuti liječenje.
	Povišenje razine kreatinina u serumu 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu. Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
Endokrinopatije (hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, uključujući sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju, hipofizitis, uključujući hipopituitarizam, dijabetes i dijabetička ketoacidoza)	Hipotireoza 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu
	Hipotireoza 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
	Hipertireoza 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu
	Hipertireoza 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
	Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2. stupnja	Odgoditi primjenu
	Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
	Hipofizitis 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu
	Hipofizitis 4. stupnja	Trajno prekinuti
Dijabetes 3. stupnja	Odgoditi primjenu	Po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije.
Dijabetes 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje	Po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije.

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v.4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Povišena razina kreatinina	> 1 - 1,5 x iznad početne vrijednosti; > GGN - 1,5 x GGN	> 1,5 - 3,0 x iznad početne vrijednosti; > 1,5 - 3,0 x GGN	> 3,0 iznad početne vrijednosti; > 3,0 - 6,0 x GGN	> 6,0 x GGN	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo klinički ili dijagnostički promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničavaju svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Hipertireoza	Asimptomatska; samo klinički ili dijagnostički promatranje; intervencija nije indicirana	Simptomatska; indicirana je supresija hormona štitnjače; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je hospitalizacija	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Hipotireoza	Asimptomatska; samo klinički ili dijagnostički promatranje; intervencija nije indicirana	Simptomatska; indicirana je nadomjesna terapija hormonima štitnjače; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je hospitalizacija	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Hipofizitis (endokrini poremećaji općenito)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo klinički ili dijagnostički promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života primjerene za dob	Težak ili medicinski značajan hipofizitis koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde	Asimptomatska; samo klinički ili dijagnostički promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni simptomi; indicirana je medicinska intervencija	Teški simptomi; indicirana je hospitalizacija	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Dijabetes (hiperglikemija)	Razina glukoze natašte > GGN - 160 mg/dl; razina glukoze natašte > GGN - 8,9 mmol/l	Razina glukoze natašte > 160 - 250 mg/dl; razina glukoze natašte > 8,9 - 13,9 mmol/l	> 250 - 500 mg/dl; > 13,9 - 27,8 mmol/l; indicirana je hospitalizacija	> 500 mg/dl; 27,8 mmol/l; po život opasne posljedice	Smrt
Acidoza	pH < normalan, ali ≥ 7,3		pH < 7,3	Po život opasne posljedice	Smrt

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave¹

Sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave prijavljene su u manje od 1% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali monoterapiju nivolumabom ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u različitim dozama za liječenje različitih vrsta tumora:¹

- pankreatitis
 - uveitis
 - demijelinizacija
 - autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka)
 - Guillain-Barréov sindrom
 - mijastenički sindrom
 - encefalitis
 - gastritis
 - sarkoidoza
 - duodenitis
- Kod liječenja nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi miotoksičnosti (miozitis, miokarditis i rabdomiolize), od kojih neki sa smrtnim ishodom. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi miotoksičnosti, potrebno je uspostaviti pomno praćenje i bez odlaganja uputiti bolesnika specijalistu na procjenu i liječenje. Ovisno o težini miotoksičnosti, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom treba odgoditi ili prekinuti te uvesti odgovarajuće liječenje.
- Prijavljeni su slučajevi **sindroma** Vogt-Koyanagi-Harada nakon stavljanja u promet
- Odbacivanje transplantiranih solidnih organa prijavljeno je nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih PD-1 inhibitorima. Liječenje nivolumabom može povećati rizik od odbacivanja solidnih organa u primatelja. Treba razmotriti korist od liječenja nivolumabom prema riziku od mogućeg odbacivanja organa u tih bolesnika

Komplikacije presađivanja alogenih hematopoetskih matičnih stanica kod klasičnog Hodgkinovog limfoma

Preliminarni rezultati praćenja bolesnika s klasičnim Hodgkingovim limfomom, podvrgnutih transplantaciji alogenih hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) nakon prethodnog izlaganja nivolumabu pokazali su neočekivano velik broj slučajeva akutne bolesti presatka protiv primatelja (engl. *acute graft versus host disease*, GVHD) i smrti povezane s transplantacijom. Dok ne bude dostupno više podataka, potrebno je pažljivo razmotriti moguće koristi HSCTa i potencijalno povećan rizik od komplikacija povezanih s transplantacijom u svakom pojedinom slučaju.

U bolesnika liječenih nivolumabom nakon presađivanja alogenih hematopoetskih matičnih stanica, brzi nastanak ozbiljnog GVHD-a, od koji su neki bili i sa smrtnim ishodom, prijavljeni su nakon stavljanja u promet. Liječenje nivolumabom može povećati rizik od ozbiljnog GVHD-a i smrti u bolesnika koji su prethodno imali presađivanje alogenih hematopoetskih matičnih stanica, uglavnom kod onih s prethodnim GVHD-om u anamnezi. Treba razmotriti korist liječenja nivolumabom naspram mogućih rizika u tih bolesnika.

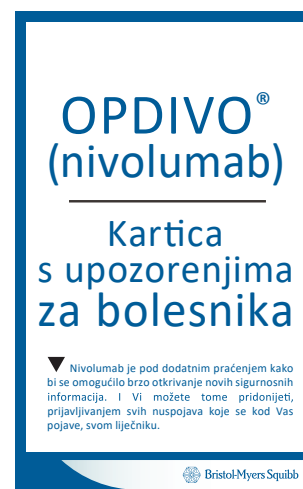
Reakcije na infuziju

Nuspojava	Težina	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Reakcije na infuziju	Blaga ili umjerena reakcija na infuziju	Strogo nadzirati primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i primijeniti premedikaciju sukladno lokalnim smjernicama za profilaksu reakcija na infuziju.
	Teška ili po život opasna reakcija na infuziju	Mora se prekinuti primjena nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i primijeniti odgovarajuća medicinska terapija.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Važno je da Karticu s upozorenjima za bolesnika date svakom bolesniku koji prima nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom pri prvoj primjeni i pri svakom posjetu. Karticu s upozorenjima za bolesnika možete upotrijebiti za razgovor o liječenju i s njime povezanim rizicima.

Ovaj edukacijski materijal oblikovan je tako da bolesnicima pomogne razumjeti liječenje i shvatiti kako trebaju postupiti ako im se jave nuspojave. Upišite svoje kontaktne podatke na Karticu s upozorenjima za bolesnika recite bolesniku da je uvijek nosi sa sobom.



Kontrolni popis za bolesnikov posjet (prvi ili svaki sljedeći)

PRVI POSJET

- Razgovarajte s bolesnikom o liječenju, ispunite Karticu s upozorenjima za bolesnika i recite bolesniku da je uvijek nosi sa sobom
- Upozorite bolesnika da ne smije sâm liječiti svoje simptome i da mora odmah potražiti medicinsku pomoć ako dođe do nastupa ili pogoršanja nuspojava
- Upozorite bolesnika da može doći do rasta postojećeg ili razvoja novih tumora i da to ne znači da liječenje nije učinkovito
- Provedite odgovarajuće provjere (pogledajte 2. stranicu ovog vodiča i Sažetak opisa svojstava lijeka)
- Provjerite ima li bolesnik znakove i simptome stanja opisanih u dijelovima: *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi* i *Kontraindikacije* u Sažetku opisa svojstava lijeka

SVAKI SLJEDEĆI POSJET

- Provedite odgovarajuće provjere (pogledajte 2. stranicu ovog vodiča i Sažetak opisa svojstava lijeka)
- Podsjetite bolesnika da ne smije sâm liječiti svoje simptome
- Podsjetite bolesnika da Vam se mora odmah obratiti ako primijeti bilo koju nuspojavu, čak i ako je blaga
- Podsjetite bolesnika da su rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje ključni za minimiziranje težine nuspojava i s njima povezanih komplikacija

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava : Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Nuspojave treba prijaviti i Odjelu za farmakovigilanciju društva Swixx Biopharma d.o.o .Strojarska 20, Zagreb, na broj 01/2078 500 ili na e-mail adresu: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ako trebate više informacija o primjeni nivolumaba, obratite se Odjelu za farmakovigilanciju i medicinske informacije društva Swixx Biopharma d.o.o. na broj 01/ 2078 500 ili e-mail adresu: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Reference:

1. Opdivo. Sažetak opisa svojstava lijeka.

Broj: 1506HR19NP01394-01

Opdivo® i pridruženi logotip zaštićena su imena društva Bristol-Myers Squibb Company.
©2018. Bristol-Myers Squibb Company. Sva prava pridržana.