

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 poslije), 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 nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom.
 - Kada se nivolumab primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom, prije početka liječenja pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ipilimumab
- Neophodan je za osiguravanje sigurne i učinkovite primjene nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i odgovarajućeg zbrinjavanja mogućih imunološki uzrokovanih nuspojava.
- Mora se pročitati prije propisivanja i primjene nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom.
 - Cjeloviti popis odobrenih indikacija (uključujući indikacije za primjenu u kombinaciji s ipilimumabom) i cjelovite informacije o lijeku možete pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka za nivolumab.

- Prikazuje Karticu s upozorenjima za bolesnika, kroz čiji sadržaj morate proći s bolesnicima prije svakog ciklusa liječenja i pri svakom posjetu kako bi se učvrstilo njihovo poznavanje nuspojava i podsjetilo ih se da se moraju javiti zdravstvenom radniku ako se one pojave.

Sažetak važnih sigurnosnih informacija

- 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 poslije), kao i rizik od mogućih komplikacija alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT).
- Imunološki uzrokovane nuspojave mogu nastupiti nekoliko mjeseci nakon posljednje doze nivolumaba.
- Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje imunološki uzrokovanih 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 uz dodatnu imunosupresivnu terapiju ili bez nje.
- Osim kortikosteroida, za zbrinjavanje endokrinopatije možda će biti potrebna i hormonska nadomjesna terapija. 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.

Što je nivolumab?

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 PD-L1 i PD-L2.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom

Nivolumab (anti-PD-1) je u kombinaciji s ipilimumabom (anti-CTLA-4) odobren za primjenu kod odabranih indikacija navedenih u Sažetku opisa svojstava lijeka za nivolumab.

Ipilimumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG1) koje inhibira antigen 4 citotoksičnih T-limfocita (CTLA-4) i tako pojačava aktivnost T-stanica koje napadaju tumorske stanice.

Kontrolni popis za bolesnikove posjete

PRVI POSJET

- Provjerite:
 - znakove i simptome poremećaja elektrolita, dehidracije, endokrinopatija, hiperglikemije i promjena u funkciji štitnjače
 - nalaze testova jetrene funkcije – nivolumab se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ iznad gornje granice normale [GGN] i bilo koja vrijednost aspartat aminotransferaze [AST]) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a)
 - je li bolesnik prethodno imao bilo kakva klinička stanja
 - je li bolesnik bio podvrgnut alogenoj transplantaciji matičnih stanica
 - 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 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
 - znakove i simptome stanja opisanih u dijelovima *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi* i *Kontraindikacije* u Sažetku opisa svojstava lijeka za nivolumab
- 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 sam 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

SVAKI SLJEDEĆI POSJET

- Provedite odgovarajuće provjere (u skladu s popisom za prvi posjet)
- Provjerite ima li bolesnik znakove i simptome imunološki uzrokovanih nuspojava
- 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
- Podsjetite bolesnika da uvijek sa sobom nosi Karticu s upozorenjima za bolesnika

Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava

- Brzo prepoznavanje nuspojava i njihovo odgovarajuće liječenje ključni su za minimiziranje po život opasnih komplikacija.
- 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.
- U slučaju imunološki uzrokovanih nuspojava 2. ili višeg stupnja potrebno je što prije zatražiti savjet odgovarajućeg liječnika specijalista (npr. gastroenterologa za kolitis) o zbrinjavanju nuspojava.
- Za liječenje teških imunološki uzrokovanih nuspojava može biti potrebno 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.
 - Nekortikosteroidna imunosupresivna terapija treba se dodati u slučaju pogoršanja ili ako se stanje nije popravilo unatoč primjeni kortikosteroida.
 - Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili neku drugu imunosupresivnu terapiju.
 - Profilaktička primjena antibiotika treba se primijeniti kako bi se spriječile oportunističke infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju.
- Osim kortikosteroida, za zbrinjavanje endokrinopatija možda će biti potrebna i hormonska nadomjesna terapija.
- Primijećeni su netipični odgovori (npr. prolazno povećanje veličine tumora ili pojava malih novih lezija tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, nakon čega dolazi do smanjenja tumora). Preporučuje se nastaviti liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom kod klinički stabilnih bolesnika kod kojih se u početku zamjećuje progresija bolesti, sve dok se progresija bolesti ne potvrdi.
- 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.
- Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti i u slučaju:
 - bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja
 - bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja koja se ponovi
 - pri prvoj pojavi ovih imunološki uzrokovanih nuspojava 3. stupnja: pneumonitisa, povišenih vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT)/bilirubina, potvrđenog Stevens Johnsonovog sindroma (SJS), insuficijencije nadbubrežne žlijezde ili miokarditisa
 - 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
- Za dodatne informacije o odgovarajućem zbrinjavanju nuspojava pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab (i Sažetak opisa svojstava lijeka za ipilimumab ako primjenjujete kombiniranu terapiju).

Zbrinjavanje specifičnih imunološki uzrokovanih nuspojava

U ovom se dijelu navode dodatne, detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava.

Stupnjevi imunološki uzrokovanih nuspojava definirani su u skladu s verzijom 4. Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v4).

Pneumonitis	
Pratiti radi utvrđivanja npr. radiografskih promjena kao što su fokalna zasjenjenja nalik na mliječno staklo ili mrljasti infiltrati, dispneje, hipoksije	
Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Pneumonitis 2. stupanj; simptomatski; indicirana je medicinska intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Odgoditi primjenu. <ul style="list-style-type: none">• 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 dozu kortikosteroida na 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona i trajno prekinuti liječenje.
Pneumonitis 3. stupanj; teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je primjena kisika 4. stupanj; po život opasno smanjenje respiratorne funkcije; indicirana je hitna intervencija (npr. traheotomija ili intubacija)	Trajno prekinuti liječenje. <ul style="list-style-type: none">• Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

Kolitis

Pratiti radi utvrđivanja npr. proljeva, boli u abdomenu, sluzi ili krvi u stolici

Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
<p>Proljev</p> <p>2. stupanj: povećanje za 4-6 stolica na dan u odnosu na početnu vrijednost; umjereno povećanje sadržaja koji se izlučuje kroz stому u odnosu na početnu vrijednost</p>	<p>Odgoditi primjenu.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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.
<p>Kolitis</p> <p>2. stupanj: bol u abdomenu; sluz ili krv u stolici</p>	
<p>Proljev (monoterapija nivolumabom koja ne uključuje drugu fazu liječenja nakon kombinirane terapije)</p> <p>3. stupanj: povećanje za ≥ 7 stolica na dan u odnosu na početnu vrijednost; inkontinencija; indicirana je hospitalizacija; znatno povećanje sadržaja koji se izlučuje kroz stому u odnosu na početnu vrijednost; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi</p>	<p>Odgoditi primjenu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, može se nastaviti monoterapija nivolumabom nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, monoterapiju nivolumabom treba trajno prekinuti.
<p>Kolitis (monoterapija nivolumabom koja ne uključuje drugu fazu liječenja nakon kombinirane terapije)</p> <p>3. stupanj: jaka bol u abdomenu; promjene u aktivnosti crijeva; indicirana je medicinska intervencija; peritonejski znakovi</p>	
<p>Proljev (kombinirana terapija ili druga faza monoterapije nivolumabom nakon kombinirane terapije)</p> <p>3. stupanj: povećanje za ≥ 7 stolica na dan u odnosu na početnu vrijednost; inkontinencija; indicirana je hospitalizacija; znatno povećanje sadržaja koji se izlučuje kroz stому u odnosu na početnu vrijednost; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi</p>	<p>Trajno prekinuti liječenje.</p> <ul style="list-style-type: none"> Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.
<p>Kolitis (kombinirana terapija ili druga faza monoterapije nivolumabom nakon kombinirane terapije)</p> <p>3. stupanj: jaka bol u abdomenu; promjene u aktivnosti crijeva; indicirana je medicinska intervencija; peritonejski znakovi</p>	
<p>Proljev</p> <p>4. stupanj: po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija</p>	
<p>Kolitis</p> <p>4. stupanj: po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija</p>	
<p>Napomena: U slučaju imunološki uzrokovanog kolitisa refraktornog na kortikosteroide treba razmotriti primjenu nekog drugog imunosupresiva kao dodatka kortikosteroidnoj terapiji ili promjenu kortikosteroidne terapije, ako se isključe infektivne i druge etiologije.</p>	

Hepatitis

Pratiti radi utvrđivanja npr. povišenih razina transaminaza ili ukupnog bilirubina

Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Povišena razina transaminaza 2. stupanj: ALT/AST > 3,0 – 5,0 x GGN	Odgoditi primjenu. <ul style="list-style-type: none"> Ako povišenja laboratorijskih vrijednosti potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenta metilprednizolona. Nakon poboljšanja, liječenje se može nastaviti 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 ekvivalenta metilprednizolona i trajno prekinuti liječenje.
Povišena razina ukupnog bilirubina 2. stupanj: > 1,5 – 3,0 x GGN	
Povišena razina transaminaza 3. stupanj: ALT/AST > 5,0 – 20,0 x GGN 4. stupanj: ALT/AST > 20,0 x GGN	Trajno prekinuti liječenje. <ul style="list-style-type: none"> Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenta metilprednizolona.
Povišena razina ukupnog bilirubina 3. stupanj: > 3,0 – 10,0 x GGN 4. stupanj: > 10,0 x GGN	

Kožne nuspojave

Pratiti radi utvrđivanja npr. osipa, svrbeža, SJSa, toksične epidermalne nekrolize [TEN]

Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Osip 3. stupanj (akneiformni osip): 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	Odgoditi primjenu do povlačenja simptoma. <ul style="list-style-type: none"> Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenta metilprednizolona.
Osip 4. stupanj (akneiformni osip): 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	Trajno prekinuti liječenje. <ul style="list-style-type: none"> Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenta metilprednizolona.
SJS ili TEN	Ako se sumnja na SJS ili TEN, odgoditi primjenu. <ul style="list-style-type: none"> Uputiti bolesnika u specijaliziranu jedinicu radi ocjene i liječenja. Ako se potvrdi SJS ili TEN, trajno prekinuti liječenje.

Nefritis i disfunkcija bubrega

Pratiti radi utvrđivanja npr. asimptomatskog povišenja razine kreatinina u serumu

Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Povišenje razine kreatinina u serumu 2. stupanj: > 1,5 – 3,0 x iznad početne vrijednosti; > 1,5 – 3,0 x GGN 3. stupanj: > 3,0 iznad početne vrijednosti; > 3,0 – 6,0 x GGN	Odgoditi primjenu. <ul style="list-style-type: none"> Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja, liječenje se može nastaviti 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. stupanj: > 6,0 x GGN	Trajno prekinuti liječenje. <ul style="list-style-type: none"> Započeti liječenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

Endokrinopatije

Pratiti radi utvrđivanja npr. hipotireoze, hipertireoze, insuficijencije nadbubrežne žlijezde, uključujući sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju, hipofizitisa, uključujući hipopituitarizam, dijabetesa i dijabetičke ketoacidoze

Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)	
Hipotireoza 2. stupanj: simptomatska; indicirana je nadomjesna terapija hormonima štitnjače; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života 3. stupanj: teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je hospitalizacija	Odgoditi primjenu	<ul style="list-style-type: none"> Po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače. Nastaviti pratiti funkciju štitnjače kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.
Hipotireoza 4. stupanj: po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Trajno prekinuti liječenje	
Hipertireoza 2. stupanj: simptomatska; indicirana je supresija hormona štitnjače; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života 3. stupanj: teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je hospitalizacija	Odgoditi primjenu	<ul style="list-style-type: none"> Po potrebi uvesti antitireoidni lijek. Ako se sumnja na akutnu upalu štitnjače, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja (slučajeva 2. ili 3. stupnja), liječenje se može nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Nastaviti pratiti funkciju štitnjače.
Hipertireoza 4. stupanj: po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Trajno prekinuti liječenje	
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2. stupanj: umjereni simptomi; indicirana je medicinska intervencija	Odgoditi primjenu	<ul style="list-style-type: none"> Po potrebi uvesti fiziološku nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Nastaviti pratiti funkciju nadbubrežne žlijezde i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće kortikosteroidne nadomjesne terapije.
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 3. stupanj: teški simptomi; indicirana je hospitalizacija 4. stupanj: po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Trajno prekinuti liječenje	
Hipofizitis 2. stupanj (endokrini poremećaji - ostali): umjeren; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života primjerene za dob 3. stupanj (endokrini poremećaji - ostali): težak ili medicinski značajan hipofizitis koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Odgoditi primjenu	<ul style="list-style-type: none"> Po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Ako se sumnja na akutnu upalu hipofize, treba razmotriti uvođenje kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon poboljšanja (slučajeva 2. ili 3. stupnja), liječenje se može nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Nastaviti pratiti funkciju hipofize i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.
Hipofizitis 4. stupanj (endokrini poremećaji - ostali): po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Trajno prekinuti liječenje	
Dijabetes 3. stupanj (hiperglikemija): > 250 – 500 mg/dl; > 13,9 – 27,8 mmol/l; indicirana je hospitalizacija 3. stupanj (acidoza): pH <7,3	Odgoditi primjenu	<ul style="list-style-type: none"> Po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije.
Dijabetes 4. stupanj (hiperglikemija): > 500 mg/dl; > 27,8 mmol/l; po život opasne posljedice 4. stupanj (acidoza): po život opasne posljedice	Trajno prekinuti liječenje	

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

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:

- 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 (miozitisa, miokarditisa i rabdmiolize), 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.

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave	
Težina imunološki uzrokovane nuspojave	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Miokarditis 3. stupanj: teški miokarditis sa simptomima u mirovanju ili uz minimalnu aktivnost ili napor; indicirana je medicinska intervencija	Trajno prekinuti liječenje. <ul style="list-style-type: none"> • Odmah uputiti bolesnika specijalistu radi ocjene i liječenja.
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupanj – prvi nastup (općenito): teška ili medicinski značajna nuspojava koja ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije; onesposobljavajuća; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Odgoditi primjenu do povlačenja simptoma. <ul style="list-style-type: none"> • Započeti liječenje kortikosteroidima. • Nakon poboljšanja, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida.
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave 2. stupanj – ne povlači se unatoč modifikacijama liječenja (općenito): umjerene težine; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života primjerene za dob 3. stupanj – ponovno se javlja ili se ne povlači unatoč modifikacijama liječenja (općenito): teška ili medicinski značajna nuspojava koja ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajuća; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi 4. stupanj (općenito): po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Trajno prekinuti liječenje.
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave Nemogućnost smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan	

Moguć rizik od komplikacija presađivanja alogenih hematopoetskih matičnih stanica kod primjene nivolumaba prije presađivanja ili nakon njega

Preliminarni rezultati praćenja bolesnika s klasičnim Hodgkinovim limfomom, podvrgnutih transplantaciji alogenih hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) nakon prethodnog izlaganja nivolumabu pokazali su veći broj slučajeva akutne reakcije presatka protiv primatelja (engl. *acute-graft-versus-host-disease*, GVHD) i smrti povezane s transplantacijom od očekivanoga. Dok ne bude dostupno više podataka, potrebno je pažljivo razmotriti moguće koristi HSCT a 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.

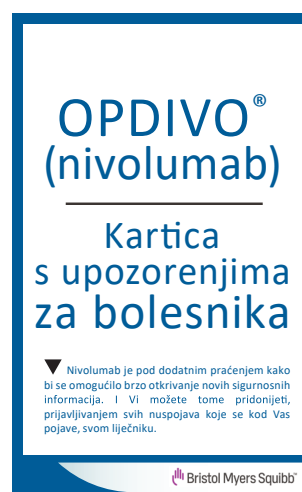
Reakcije na infuziju	
Težina	Preporučena modifikacija liječenja (nivolumab ili nivolumab + ipilimumab)
Blaga ili umjerena	Strogo nadzirati primjenu terapije i primijeniti premedikaciju sukladno lokalnim smjernicama za profilaksu reakcija na infuziju.
Teška ili opasna po život	Mora se prekinuti liječenje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

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Ovaj edukacijski materijal oblikovan je tako da bolesnicima (ili njihovim njegovateljima) pomogne razumjeti liječenje i shvatiti kako trebaju postupiti ako im se jave nuspojave. Važno je da Karticu s upozorenjima za bolesnika date svakom bolesniku koji prima nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom pri prvoj primjeni te da ga podsjetite na sadržaj kartice pri svakom posjetu. Karticu s upozorenjima za bolesnika možete upotrijebiti za razgovor o liječenju i s njime povezanim rizicima.

Upišite svoje kontaktne podatke na Karticu s upozorenjima za bolesnika i recite bolesniku/njegovatelju da je uvijek nosi sa sobom i da je pokaže svim zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika.

Karticu s upozorenjima za bolesnika možete dobiti na adresi predstavnika kompanije Bristol-Myers Squibb u Republici Hrvatskoj: Swixx Biopharma d.o.o. Savska cesta 32, 10 000 Zagreb, Tel: 01/2078 500 ili nam uputiti zahtjev na e-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com.



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 .Savska cesta 32, Zagreb, na broj 01/2078 500 ili na e mail adresu: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ako trebate više informacija o primjeni nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom, 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