

OPDIVO ▼

(nivolumab)

koncentrat za rastvor za infuziju

Vodič za zbrinjavanje imunski posredovanih neželjenih reakcija

Indikacije

Melanom¹

OPDIVO je indikovano kao monoterapija za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma kod odraslih pacijenata.

Nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC)¹

OPDIVO je indikovano za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) kod odraslih pacijenata nakon prethodne hemoterapije.

Karcinom bubrežnih ćelija (RCC)

OPDIVO je indikovano kao monoterapija za lečenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) kod odraslih pacijenata nakon prethodne terapije.

Važne informacije o bezbednosti leka

Ovaj vodič pruža informacije o zbrinjavanju važnih neželjenih reakcija primećenih tokom primene nivolumaba u terapiji melanoma, NSCLC-a i karcinoma bubrežnih ćelija, kao što su: imunski posredovan pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis ili disfunkcija bubrega, endokrinopatije, osip, reakcije na infuziju i druge neželjene reakcije.

Svi pacijenti koji se leče nivolumabom moraju da dobiju „Karticu sa upozorenjima za pacijenta“ kako bi se upoznali sa simptomima navedenih važnih neželjenih reakcija, kao i o potrebi da ih odmah prijave lekaru koji ih leči. Lekari takođe moraju da obaveste pacijente da „Karticu sa upozorenjima za pacijenta“ treba uvek da nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima sa kojima dolaze u kontakt. Dodatne kopije ovog Vodiča za zdravstvene radnike ili „Karticu sa upozorenjima za pacijenta“ možete da dobijete na adresi: AMICUS SRB d.o.o. Milorada Jovanovića 9, 11 000 Beograd; tel:011/4426 301; e-mail: pv.medinfo.serbia@amicuspharma.eu.

Za više informacija pročitajte Sažetak karakteristika leka OPDIVO®.

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Opdivo, kompaniji AMICUS SRB d.o.o. na broj 011/4426350 ili e-mail adresu pv.medinfo.serbia@amicuspharma.eu.

Proučite sledeća poglavlja kako biste saznali više o zbrinjavanju imunski posredovanih neželjenih reakcija:

Šta je nivolumab? ¹	3
Prepoznavanje i zbrinjavanje neželjenih reakcija povezanih sa lečenjem.....	4
Imunski posredovan pneumonitis	5
Imunski posredovan kolitis	7
Imunski posredovan hepatitis.....	9
Imunski posredovan nefritis ili disfunkcija bubrega	11
Imunski posredovane endokrinopatije	13
Imunski posredovan osip	16
Ostale imunski posredovane neželjene reakcije.....	18
Reakcije na infuziju	18
Modifikacije lečenja kod imunski posredovanih neželjenih reakcija.....	19

Šta je nivolumab?¹

Nivolumab je humano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko antitelo (HuMAb), koje se vezuje za receptor programirane ćelijske smrti PD-1 (engl. programmed death-1, PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 je negativni regulator aktivnosti T-ćelija i uočeno je da učestvuje u kontroli imunskog odgovora T-ćelija. Vezivanje PD-1 sa ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su ekspimirani u antigen prezentujućim ćelijama i mogu biti ekspimirani na tumorskim ćelijama ili drugim ćelijama u mikrookolini tumora, dovodi do inhibicije proliferacije T-ćelija i sekrecije citokina. Nivolumab potencira odgovor T-ćelija, uključujući antitumorski odgovor, tako što blokira vezivanje receptora PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2.¹

Česte neželjene reakcije¹

Prema objedinjenim podacima primene monoterapije nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u terapiji različitih tipova tumora (CA209066, CA209037, CA209067 (samo grupa koja je primala monoterapiju), CA 209017, CA209057, CA209063 i CA209025), najčešće neželjene reakcije (≥ 10%) bile su umor (34%), osip (19%), svrab (14%), dijareja (13%), mučnina (13%) i smanjen apetit (10%). Većina neželjenih reakcija su bile blage do umerene prirode (1. ili 2. stepena).

CA209037 – Randomizovana, otvorena studija faze III kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon lečenja ipilimumabom, kao i kod pacijenata pozitivnih na mutaciju BRAF V600 kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon terapije inhibitorom BRAF kinaze. Ukupno je 405 pacijenata randomizovano da prima nivolumab (n = 272) u dozi od 3 mg/kg primenjeno intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili hemoterapiju (n = 133), koja je, zavisno od izbora ispitivača, bila ili dakarbazin (1000 mg/m² svake treće nedelje) ili karboplatin (AUC 6 svake treće nedelje) i paklitaksel (175 mg/m² svake treće nedelje).

CA209066 – Randomizovana, duplo slepa studija faze III kod pacijenata (starnosnog doba od 18 ili više godina) sa potvrđenim, prethodno nelečenim melanomom III ili IV stadijuma sa BRAF wild-tipom melanoma i funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom od 0 ili 1. Ukupno 418 pacijenata randomizovano je u grupe koje su primile ili nivolumab (n = 210) u dozi od 3 mg/kg, intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili dakarbazin (n = 208) u dozi od 1000 mg/m² svake treće nedelje.

CA209017 – Randomizovana, otvorena studija faze III kod pacijenata sa metastatskim skvamoznim NSCLC (starnosnog doba od 18 ili više godina) kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon jednog prethodnog dvojnog hemoterapijskog protokola na bazi platine, koji su imali funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status od 0 ili 1. Ukupno 272 pacijenta randomizovana su u grupe koje su primale ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n = 135), intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili docetaksel (n = 137) u dozi od 75 mg/m² svake treće nedelje.

CA209063 – Otvorena studija sa jednom grupom od 117 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim skvamoznim NSCLC nakon dve ili više linija terapije.

CA209057 - Randomizovana, otvorena studija faze III kod pacijenata (starnosnog doba od 18 ili više godina) kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon jednog prethodnog dvojnog hemoterapijskog protokola na bazi platine i koji su imali funkcionalni ECOG status od 0 ili 1. Ukupno 582 pacijenata su randomizovana u grupe koje su primale ili nivolumab u dozi od 3mg/kg (n = 292) intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili docetaksel (n = 290) u dozi od 75 mg/m² svake treće nedelje.

CA209067 – Randomizovana, duplo slepa studija faze III kod odraslih pacijenata (starnosnog doba od 18 ili više godina) sa potvrđenim, neresektabilnim melanomom III ili IV stadijuma, nezavisno od ekspresije PD-L1. Pacijenti su morali da imaju funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status od 0 ili 1. Uključeni su pacijenti koji prethodno nisu primali sistemsku antitumorsku terapiju za neresektabilni ili metastatski melanom. Ukupno je 945 pacijenata randomizovano da prima nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (n = 314), nivolumab monoterapiju (n = 316) ili ipilimumab monoterapiju (n = 315).

CA209025 – Randomizovana, otvorena studija faze III kod pacijenata (starnosnog doba od 18 ili više godina) sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon 1 ili 2 prethodna režima lečenja antiangiogenim lekovima i ne više od ukupno 3 prethodna režima sistemskog lečenja. Ukupno 821 pacijent randomizovan je da prima ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n = 410) intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili everolimus (n = 411) u dozi od 10 mg na dan per os.

Prepoznavanje i zbrinjavanje neželjenih reakcija povezanih sa lečenjem

Primena nivolumaba je povezana sa imunski posredovanim neželjenim reakcijama¹

- Rano prepoznavanje neželjenih reakcija i blagovremena intervencija važan su deo pravilne primene nivolumaba
- Pacijenti moraju da se prate kontinuirano (najmanje 5 meseci nakon poslednje doze) jer kod lečenja nivolumabom neželjene reakcije mogu da nastupe u bilo kom trenutku tokom lečenja ili po završetku lečenja¹

Ukoliko se za lečenje neželjene reakcije primenjuje imunosupresija kortikosteroidima, njihova doza mora da se postepeno smanjuje tokom najmanje 1 meseca nakon poboljšanja¹

- Naglo smanjenje doze može da dovede do pogoršanja ili ponovnog razvoja neželjene reakcije¹
- Ako bez obzira na primenu kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, potrebno je uvesti i imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide¹
- Kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju potrebno je razmotriti profilaktičku primenu antibiotika radi sprečavanja oportunističkih infekcija¹

Lečenje nivolumabom ne sme da se nastavi sve dok pacijent prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili drugu imunosupresivnu terapiju¹

Lečenje nivolumabom mora da se trajno prekine u slučaju:¹

- bilo koje teške imunski posredovane neželjene reakcije koja se ponovi
- bilo koje po život opasne imunski posredovane neželjene reakcije
- imunski posredovanih neželjenih reakcija 2. ili 3. stepena koje ne prolaze bez obzira na modifikaciju lečenja
- nemogućnosti smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona (8 mg metilprednizolona) ili ekvivalentne terapije po danu

Imunski posredovan pneumonitis ¹

- Kod lečenja nivolumabom primećeni su teški pneumonitis ili intersticijalna bolest pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
- Pacijente je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa (videti u nastavku)

Pneumonitis¹

Znaci i simptomi

- otežano disanje ili kašalj
- radiografske promene (npr. fokalna zasenčenja poput mlečnog stakla, mrljasti infiltrati)
- dispneja
- hipoksija

Potrebno je isključiti bolesti infektivne etiologije i etiologije sličnih bolesti.

Kod pacijenta lečenih monoterapijom nivolumabom, incidenca pneumonitisa, uključujući intersticijalnu bolest pluća, iznosila je 3,2% (56/1728). Slučajevi 1. stepena prijavljeni su kod 0,7% (12/1728) pacijenata, a slučajevi 2. stepena kod 1,7% (29/1728) pacijenata. Slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 0,8% (14/1728) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod < 0,1% (1/1728) pacijenata. Nije prijavljen nijedan slučaj 5. stepena.

Medijana vremena do nastupa:¹

3,6 meseci

(raspon: 0,4 – 19,6)

Medijana vremena do povlačenja:¹

5,3 nedelja

(raspon: 0,6 – 53,1⁺)

Broj slučajeva u kojima se neželjena reakcija povukla:¹

47 pacijenata

(84%)

⁺ označava cenzurisano opažanje

Zbrinjavanje imunski posredovanih plućnih neželjenih reakcija¹

Potrebno je da se pacijenti prate zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa, kao i da se isključe bolesti infektivne etiologije i etiologije sličnih bolesti.

Stepen pneumonitisa (NCI CTCAE v4)	Pneumonitis 2. stepena (simptomatski)	Pneumonitis 3. ili 4. stepena
Lečenje nivolumabom i praćenje	Odložiti primenu nivolumaba dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Steroidi	Primeniti kortikosteroide u dozi od 1 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentnu oralnu terapiju	Primeniti kortikosteroide u dozi od 2 do 4 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentnu oralnu terapiju

NCI-CTCAE v4 –Terminološki kriterijum za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verzija 4.0

Praćenje¹

2. stepen	Nakon poboljšanja, lečenje nivolumabom može da se nastavi posle postepenog smanjenja doze kortikosteroida
	Ukoliko bez obzira na uvođenje kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, povećati dozu kortikosteroida na 2 do 4 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije i trajno prekinuti terapiju nivolumabom

Pneumonitis (prema NCI-CTCAE v4)

1. stepen: asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: simptomatski; indikovana je medicinska intervencija; ograničava aktivnosti svakodnevnog života
3. stepen: teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti i brigu o sebi; indikovana je primena kiseonika
4. stepen: po život opasno smanjenje respiratorne funkcije; indikovana je hitna intervencija (npr. traheotomija ili intubacija)
5. stepen: smrt

Imunski posredovan kolitis¹

- Kod lečenja nivolumabom primećeni su teška dijareja ili kolitis
- Pacijente je potrebno pratiti zbog moguće pojave dijareje i dodatnih simptoma kolitisa (videti u nastavku)

Dijareja i kolitis¹

Znaci i simptomi

- vodenaste, retke ili meke stolice
- bol u abdomenu
- sluz ili krv u stolici

Potrebno je isključiti bolesti infektivne etiologije i etiologije sličnih bolesti.

Kod pacijenta lečenih monoterapijom nivolumabom, incidenca dijareje ili kolitisa iznosila je 13,6% (235/1728). Slučajevi 1. stepena prijavljeni su kod 9,0% (156/1728) pacijenata, a slučajevi 2. stepena kod 3,0% (52/1728) pacijenata. Slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 1,6% (27/1728) pacijenata. Nije prijavljen nijedan slučaj 4. ili 5. stepena.

Medijana vremena do nastupa:¹

1,8 meseci

(raspon: 0,0 – 20,9)

Medijana vremena do povlačenja:¹

2,1 nedelja

(raspon: 0,1 – 88,3⁺)

Broj slučajeva u kojima se neželjena reakcija povukla:¹

207 pacijenata

(89%)

⁺označava cenzurisano opažanje

Zbrinjavanje imunski posredovanih gastrointestinalnih neželjenih reakcija¹

Potrebno je da se pacijenti prate zbog moguće pojave dijareja i dodatnih simptoma kolitisa, kao i da se isključe bolesti infektivne etiologije i etiologije sličnih bolesti.

Stepen dijareje ili kolitisa (NCI CTCAE v4)	Dijareja ili kolitis 2. stepena	Dijareja ili kolitis 3. stepena	Dijareja ili kolitis 4. stepena
Lečenje nivolumabom i praćenje	Odložiti primenu nivolumaba dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši lečenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno		Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Steroidi	Ako dijareja ili kolitis potraju, primeniti kortikosteroide u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentnu oralnu terapiju	Primeniti kortikosteroide u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentnu oralnu terapiju	Primeniti kortikosteroide u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentnu oralnu terapiju

NCI-CTCAE v4 –Terminološki kriterijum za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.0

Praćenje¹

2. stepen	3. stepen
Nakon poboljšanja, nastaviti lečenje nivolumabom nakon postepenog smanjenja doze kortikosteroida, ako je to potrebno	Nakon poboljšanja, nastaviti lečenje nivolumabom nakon postepenog smanjenja doze kortikosteroida
Ako bez obzira na uvođenje kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, povećati dozu kortikosteroida na 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije i trajno prekinuti lečenje nivolumabom	Ako bez obzira na uvođenje kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, trajno prekinuti lečenje nivolumabom

Kolitis (prema NCI-CTCAE v4)

1. stepen: asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: bol u abdomenu, sluz ili krv u stolici
3. stepen: jak bol u abdomenu; promene u aktivnosti creva; indikovana je medicinska intervencija; peritonealni znaci
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Imunski posredovan hepatitis¹

- Kod lečenja nivolumabom primećen je težak hepatitis
- Potrebno je pratiti pacijente zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa (videti u nastavku)

Hepatotoksičnost¹

Znaci i simptomi

- povišen nivo transaminaza
- povišen nivo ukupnog bilirubina
- žuta prebojenost bojenjača ili kože (žutica)
- bol na desnoj strani trbuha
- umor

Potrebno je isključiti bolesti infektivne etiologije i etiologije sličnih bolesti.

Kod pacijenata lečenih monoterapijom nivolumabom, incidenca odstupanja rezultata testova funkcije jetre iznosila je 7,0% (121/1728). Slučajevi 1. stepena prijavljeni su kod 3,9% (68/1728) pacijenata, a slučajevi 2. stepena kod 1,3% (22/1728) pacijenata. Slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 1,4% (25/1728) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,3% (6/1728) pacijenata. Nije prijavljen nijedan slučaj 5. stepena.

Medijana vremena do nastupa:¹

1,9 meseci

(raspon: 0,0 – 18,7)

Medijana vremena do povlačenja:¹

5,1 nedelja

(raspon: 0,1 – 82,6⁺)

Broj slučajeva u kojima se neželjena reakcija povukla:¹

95 pacijenata

(79%)

⁺označava cenzurisano opažanje

Zbrinjavanje imunski posredovanih neželjenih reakcija na nivou jetre¹

Procenjen stepen funkcije jetre na osnovu testova (NCI CTCAE v4)	Povišenje nivoa transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stepena	Povišenje nivoa transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stepena
Lečenje nivolumabom i praćenje	Odložiti primenu nivolumaba dok se laboratorijske vrednosti ne vrate na početne i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Steroidi	Ako povišene vrednosti laboratorijskih testova potraju, treba ih regulisati kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije	Primeniti kortikosteroide u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije

NCI-CTCAE v4 –Terminološki kriterijumi za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.0

Praćenje¹

2. stepen	Nakon poboljšanja, nastaviti lečenje nivolumabom posle postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno
	Ako bez obzira na primenu kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, povećati dozu kortikosteroida na 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije i trajno prekinuti lečenje nivolumabom

Hepatobilijarni poremećaji (prema NCI-CTCAE v4)

1. stepen: asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: umeren; indikovana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju svakodnevne aktivnosti primerene životnoj dobi
3. stepen: teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indikovana je hospitalizacija ili produžetak postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničavaju svakodnevnu brigu o sebi
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Imunski posredovan nefritis ili disfunkcija bubrega¹

- Kod lečenja nivolumabom primećeni su težak nefritis ili disfunkcija bubrega
- Potrebno je praćenje pacijenata zbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa i disfunkcije bubrega (videti u nastavku)

Nefrotoksičnost¹

Znaci i simptomi

- asimptomatsko povišenje nivoa kreatinina u serumu
- ostala odstupanja u rezultatima testova bubrežne funkcije
- smanjen volumen urina

Potrebno je isključiti etiologije sličnih bolesti.

Kod pacijenata lečenih monoterapijom nivolumabom, incidenca nefritisa i bubrežne disfunkcije iznosila je 3,2% (55/1728). Slučajevi 1. stepena prijavljeni su kod 1,9% (32/1728) pacijenata, a slučajevi 2. stepena kod 0,8% (14/1728) pacijenata. Slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 0,5% (8/1728) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod < 0,1% (1/1728) pacijenata. Nije prijavljen nijedan slučaj nefritisa ili bubrežne disfunkcije 5. stepena.

Medijana vremena do nastupa:¹

2,3 meseca

(raspon: 0,0 – 18,2)

Medijana vremena do povlačenja:¹

11,1 nedelja

(raspon: 0,1 – 77,1⁺)

Neželjena reakcijase povukla:¹

kod 33 pacijenta

(62%)

⁺označava cenzurisano opažanje

Zbrinjavanje imunski posredovanih bubrežnih neželjenih reakcija¹

Potrebno je da se pacijenti pratezbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa, kao i da se isključe etiološki slične bolesti.

Stepen povišenja kreatinina u serumu (NCI CTCAE v4)	Povišenje nivoa kreatinina u serumu 2. ili 3. stepena	Povišenje nivoa kreatinina u serumu 4. stepena
Lečenje nivolumabom i praćenje	Odložiti primenu nivolumaba dok se nivo kreatinina ne vrati na početnu vrednost i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Steroidi	Primeniti kortikosteroide u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije	Primeniti kortikosteroide u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije

NCI-CTCAE v4 –Terminološki kriterijum za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.0

Praćenje¹

Povišenje nivoa kreatinina u serumu 2. ili 3. stepena	Nakon poboljšanja, nastaviti lečenje nivolumabom posle postupnog smanjivanja doze kortikosteroida
	Ako bez obzira na primenu kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, povećati dozu kortikosteroida na 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije i trajno prekinuti lečenje nivolumabom

Renalni i urinarni poremećaji (prema NCI-CTCAE v4)

1. stepen: asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: umeren; indikovana je lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju svakodnevne aktivnosti
3. stepen: teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indikovana je hospitalizacija ili produžetak postojeće hospitalizacije; onespособljavajući; ograničavaju svakodnevnu brigu o sebi
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Imunski posredovane endokrinopatije¹

- Kod lečenja nivolumabom primećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlezde, zapaljenje hipofize, dijabetes i dijabetičku ketoacidozu
- Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija te mogućih promena u funkciji tiroidne žlezde (na početku lečenja, povremeno tokom lečenja i prema potrebi na osnovu kliničke procene) (videti u nastavku)

Endokrinopatije¹

Znaci i simptomi

- umor
- glavobolja
- promene mentalnog statusa
- bol u abdomenu
- neuobičajena aktivnost creva
- hipotenzija
- poremećaj vida
- promena telesne mase
- prekomerna žeđ
- mokrenje značajno veće količine urina
- pojačan apetit praćen gubitkom telesne mase
- umor, omamljenost, slabost, depresija, razdražljivost i osećaj opšteg lošeg stanja
- ostali nespecifični simptomi

Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove ili simptome endokrinopatija treba smatrati imunski posredovanim

Kod pacijenata lečenih monoterapijom nivolumabom, incidenca poremećaja tiroideje iznosila je 8,6% (149/1728). Poremećaji tiroideje 1. stepena prijavljeni su kod 3,6% (62/1728) pacijenata, a poremećaji tiroideje 2. stepena kod 4,9% (85/1728) pacijenata. Poremećaji tiroideje 3. stepena prijavljeni su u 0,1% (2/1728) pacijenata.

Prijavljeni su zapaljenje hipofize (1 slučaj 1. stepena, 1 slučaj 2. stepena i 3 slučaja 3. stepena), insuficijencija nadbubrežne žlezde (1 slučaj 1. stepena, 5 slučajeva 2. stepena i 4 slučaja 3. stepena), dijabetes (1 slučaj 2. stepena) i dijabetička ketoacidoza (2 slučaja 3. stepena). Nije prijavljen nijedan slučaj endokrinopatija 4. ili 5. stepena.

Medijana vremena do nastupa:¹

2,8 meseci

(raspon: 0,4 – 14,0)

Medijana vremena do povlačenja:¹

66,6 nedelja

(0,4 – 96,1⁺)

Neželjena reakcija se povukla:¹

kod 74 pacijenta

(45%)

⁺označava cenzurisano opažanje

Zbrinjavanje imunski posredovanih endokrinopatija¹

	Simptomatska hipotireoza	Simptomatska hipertireoza	Simptomatska insuficijencija nadbubrežne žlezde	Simptomatska Inflamacija hipofize	Simptomatski dijabetes
Modifikacija lečenja	Odložiti primenu nivolumaba	Odložiti primenu nivolumaba i uvesti antitireoidni lek.	Odložiti primenu nivolumaba u slučaju insuficijencije nadbubrežne žlezde 2. stepena. Lečenje nivolumabom mora da se trajno prekine u slučaju insuficijencije nadbubrežne žlezde 3. i 4. stepena	Odložiti primenu nivolumabau slučaju inflamacije hipofize 2. ili 3. stepena. Lečenje nivolumabom mora da se trajno prekine u slučaju inflamacijehipofize 4. stepena	Odložiti primenu nivolumabau slučaju simptomatskog dijabetesa. Lečenje nivolumabom mora da se trajno prekine u slučaju po život opasnog dijabetesa
	Lečenje nivolumabom mora trajno dase prekine u situacijama koje su opasne po život.				
Hormonska supstituciona terapija	Po potrebi uvesti supstitucionu terapiju tiroidnim hormonima			Po potrebi uvesti hormonsku supstitucionu terapiju	Po potrebi uvesti insulinsku supstitucionu terapiju
Steroidi		Ako se sumnja na akutnu inflamaciju tiroideje treba razmotriti i primenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije	Po potrebi uvesti fiziološku supstitucionu terapiju kortikosteroidima	Ako se sumnja na akutnu inflamaciju hipofize, treba razmotriti i primenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan i.v. metilprednizolona ili ekvivalentne oralne terapije	
Praćenje	Nastaviti praćenje funkcije tiroideje kako bi se osigurala primena odgovarajuće hormonske supstitucione terapije		Nastaviti praćenje funkcije nadbubrežne žlezde i nivoa hormona kako bi se osigurala primena odgovarajuće kortikosteroidne supstitucione terapije	Nastaviti praćenje funkcije hipofize i nivoa hormona kako bi se osigurala primena odgovarajuće hormonske supstitucione terapije	Nastaviti praćenje nivoa glukoze u krvi kako bi se osigurala primena odgovarajuće insulinske supstitucione terapije

Praćenje¹

		Nakon poboljšanja, primena nivolumaba može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno		Nakon poboljšanja, primena nivolumaba može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno	
--	--	--	--	--	--

Hipertireoza

1. stepen: asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: simptomatska; indikovana je supresija tiroidnih hormona; ograničava svakodnevne aktivnosti
3. stepen: teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti i brigu o sebi; indikovana je hospitalizacija
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija

5. stepen: smrt

Hipotireoza

1. stepen: asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: simptomatska; indikovana je supstituciona terapija tiroidnim hormonima; ograničava svakodnevne aktivnosti
3. stepen: teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti i brigu o sebi; indikovana je hospitalizacija
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Inflamacija hipofize (opšti endokrini poremećaji)

1. stepen: asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: umeren; indikovana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava svakodnevne aktivnosti primerene životnom dobu
3. stepen: teška ili medicinski značajna inflamacija hipofize koja ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indikovana je hospitalizacija ili produžetak postojeće hospitalizacije; onespособljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti brige o sebi
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Insuficijencija nadbubrežne žlezde

1. stepen: asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko posmatranje; intervencija nije indikovana
2. stepen: umereni simptomi; indikovana je medicinska intervencija
3. stepen: teški simptomi; indikovana je hospitalizacija
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Dijabetes (hiperglikemija)

1. stepen: nivo glukoze natašte > GGN – 160 mg/dl; nivo glukoze natašte > GGN – 8,9 mmol/l
2. stepen: nivo glukoze natašte >160 - 250 mg/dl; nivo glukoze natašte > 8,9 – 13,9 mmol/l
3. stepen: > 250 – 500 mg/dl; > 13,9 – 27,8 mmol/l; indikovana je hospitalizacija
4. stepen: > 500 mg/dl; > 27,8 mmol/l; po život opasne posledice
5. stepen: smrt

Acidoza

1. stepen: pH < normalan, ali $\geq 7,3$
2. stepen: -
3. stepen: pH < 7,3
4. stepen: po život opasne posledice
5. stepen: smrt

Imunski posredovan osip¹

- Kod lečenja nivolumabom primećen je težak osip koji je moguće imunski posredovan
- Potreban je oprez kada se primena nivolumaba razmatra kod pacijenata kod kojih je došlo do teške ili po život opasne neželjene reakcije na koži tokom prethodnog lečenja drugim antineoplasticima koji stimulišu imunski sistem.

Osip¹

Znaci i simptomi

- Inflamacija kože koja može da izazove osip i svrab
- vezikule, ulceracije, ekfolijacija kože

Kod pacijenta lečenih monoterapijom nivolumabom, incidenca osipa iznosila je 28,0% (484/1728). Slučajevi 1. stepena prijavljeni su kod 21,9% (378/1728) pacijenata. Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 5,2% (89/1728) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 1,0% (17/1728) pacijenata. Nije prijavljen nijedan slučaj 4. ili 5. stepena.

Medijana vremena do nastupa:¹

1,4 meseca
(raspon: 0,0 – 17,2)

Medijana vremena do povlačenja:¹

18,1 nedelja
(0,1 – 113,7*)

Neželjena reakcija se povukla:¹

kod 295 pacijenata
(62%)

*označava cenzurisano opažanje

Zbrinjavanje imunski posredovanog osipa¹

Stepen osipa (NCI CTCAE v4)	Osip 3. stepena	Osip 4. stepena
Lečenje nivolumabom i praćenje	Odložiti primenu doze dok se simptomi ne povuku i dok se završi lečenje kortikosteroidima	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Steroidi	Težak osip treba lečiti visokim dozama kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolon ekvivalenta	

NCI-CTCAE v4 –Terminološki kriterijum za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 4.0

Alergijska reakcija (prema NCI CTCAE v4)

1. stepen: prolazni naleti vrućine ili osip, povišena temperatura < 38°C izazvana primenom leka; intervencija nije indikovana
2. stepen: indikovana je intervencija ili privremeni prekid primene infuzije; odmah odgovara na simptomatsko lečenje (npr. na primenu antihistaminika, NSAID, narkotika), indikovana je primena profilaktičkih lekova tokom ≤ 24 časa
3. stepen: dugotrajna (npr. koja ne odgovara brzo na simptomatsko lečenje i/ili kratkotrajan prekid primene infuzije); ponovna pojava simptoma nakon početnog poboljšanja; indikovana je hospitalizacija zbog kliničkih posledica (npr. oštećenja bubrežne funkcije, plućnih infiltrata)
4. stepen: po život opasne posledice; indikovana je hitna intervencija
5. stepen: smrt

Akneiformni osip

1. stepen: papule i/ili pustule koje prekrivaju < 10% površine kože i koje mogu ali ne moraju biti praćene simptomima svraba ili osetljivosti na dodir
2. stepen: papule i/ili pustule koje prekrivaju 10 – 30% površine kože i koje mogu ali ne moraju biti praćene simptomima svraba ili osetljivosti na dodir; udružen sa psihosocijalnim efektom; ograničava svakodnevne aktivnosti
3. stepen: papule i/ili pustule koje prekrivaju > 30% površine kože i koje mogu ali ne moraju biti praćene simptomima svraba ili osetljivosti na dodir; ograničava svakodnevne aktivnosti i brugu o sebi; udružen sa lokalnom superinfekcijom za koju su indikovani oralni antibiotici
4. stepen: papule i/ili pustule koje prekrivaju bilo koji procenat površine kože i koje mogu ali ne moraju biti praćene simptomima svraba ili osetljivosti na dodir, a udružene su sa proširenom superinfekcijom za koju su indikovani i.v. antibiotici; po život opasne posledice
5. stepen: smrt

Toksična epidermalna nekroliza

4. stepen: odlublivanje kože koja čini ≥ 30% ukupne površine kože sa pratećim simptomima (npr. eritemom, purpurom ili odlublivanjem epiderma)
5. stepen: smrt

Toksična epidermalna nekroliza – Stevens-Johnsonov sindrom

Primećeni su retki slučajevi toksične epidermalne nekrolize (TEN), od kojih neki sa smrtnim ishodom.	
Simptomi ili znaci Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) ili TEN-a	Odmah prekinuti lečenje nivolumabom i uputiti pacijenta kod specijaliste radi pregleda i lečenja. Ako se prilikom primene nivolumaba kod pacijenta razvije SJS ili TEN, preporučuje se trajan prekidlečenja nivolumabom.

Ostale imunski posredovane neželjene reakcije¹

Sledeće imunski posredovane neželjene reakcije prijavljene su kod manje od 1% pacijenata koji su u kliničkim studijama primali različite doze nivolumaba za lečenje različitih vrsta tumora:¹

- pankreatitis
- uveitis
- demijelinizacija
- autoimunska neuropatija (uključujući parezu n. facialis i n. abducens)
- Guillain-Barréov sindrom
- hipopituitarizam
- mijastenični sindrom
- U slučaju sumnje na imunski posredovane neželjene reakcije, treba napraviti odgovarajuću procenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci¹
- U zavisnosti od težine neželjene reakcije, potrebno je odložiti primenu nivolumaba i primeniti kortikosteroide¹
- Nakon što nastupi poboljšanje, lečenje nivolumabom može da se nastavi posle postepenog smanjivanja doze kortikosteroida¹
- Lečenje nivolumabom mora da se trajno prekine ako se bilo koja od teških imunski posredovanih neželjenih reakcija povrati i ako nastupi bilo koja imunski posredovana neželjena reakcija opasna po život¹

Reakcije na infuziju

Kod pacijenta lečenih nivolumabom u monoterapiji, incidenca reakcija preosetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 4,1% (71/1728), uključujući 3 slučaja 3. stepena i 2 slučaja 4. stepena.

U slučaju teške ili po život ugrožavajuće neželjene reakcije na infuziju, primenu nivolumaba putem infuzije treba prekinuti i primeniti odgovarajuće lečenje. Pacijenti sa blagom ili umerenom reakcijom na infuziju mogu da nastave sa primanjem nivolumaba, ali samo uz pažljivo praćenje i primenu premedikacije koja je u skladu sa lokalnim vodičima za profilaksu reakcija na infuziju.

Modifikacije lečenja kod imunski posredovanih neželjenih reakcija¹

Ne preporučuje se povećavanje ili smanjivanje doze. U zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti leka, možda će biti potrebno odlaganje ili prekid primene leka¹

Preporučene modifikacije lečenja nivolumabom¹

Imunski posredovana neželjena reakcija	Težina reakcije	Modifikacija lečenja
Imunski posredovan pneumonitis	Pneumonitis 2. stepena	Odložiti primenu nivolumaba dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne dovrši lečenje kortikosteroidima
	Pneumonitis 3. ili 4. stepena	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Imunski posredovan kolitis	Dijareja ili kolitis 2. ili 3. stepena	Odložiti primenu nivolumaba dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši lečenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Dijareja ili kolitis 4. stepena	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Imunski posredovan hepatitis	Povišene vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina 2. stepena	Odložiti primenu nivolumaba dok se laboratorijske vrednosti ne vrate na početne i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Povišene vrednosti AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stepena	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Imunski posredovan nefritis i disfunkcija bubrega	Povišene vrednosti kreatinina 2. ili 3. stepena	Odložiti primenu nivolumaba dok se nivo kreatinina ne vrati na početnu vrednost i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima
	Povišene vrednosti kreatinina 4. stepena	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Imunski posredovane endokrinopatije	Simptomatska hipotireoza, hipertireoza i inflamacija hipofize 2. ili 3. stepena, insuficijencija nadbubrežne žlezde 2. stepena, dijabetes 3. stepena	Odložiti primenu nivolumaba dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima (ako je ono potrebno za lečenje simptoma akutne inflamacije). Lečenje nivolumabom treba nastaviti uz hormonsku supstitucionu terapiju, pod uslovom da nema prisutnih simptoma
	Hipotireoza 4. stepena, hipertireoza 4. stepena, inflamacija hipofize 4. stepena, insuficijencija nadbubrežne žlezde 3. ili 4. stepena, dijabetes 4. stepena	Trajno prekinuti primenu nivolumaba
Imunski posredovan osip	Osip 3. stepena	Odložiti primenu doze dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi lečenje kortikosteroidima
	Osip 4. stepena	Trajno prekinuti primenu nivolumaba

Napomena: Stepen toksičnosti u skladu su sa verzijom 4.0 Terminoloških kriterijuma za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTCAE v4).

Lečenje nivolumabom mora da se trajno prekine i u slučaju bilo koje teške imunski posredovane neželjene reakcije koja se ponovi, po život opasne imunski posredovane neželjene reakcije, imunski posredovanih neželjenih reakcija 2. ili 3. stepena koje ne prolaze bez obzira na modifikacije lečenja, kao i u slučaju nemogućnosti smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta po danu.¹

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Opdivo, kompaniji AMICUS SRB d.o.o. na broj telefona: 011/4426301 ili e-mail: pv.medinfo.serbia@amicuspharma.eu.

Ako je potrebne bilo koja dodatna informacija o primeni leka OPDIVO, molimo da se obratite Službi za medicinske informacije kompanije AMICUS SRB d.o.o. na broj telefona: 011/4426301 ili e-mail: pv.medinfo.serbia@amicuspharma.eu

Reference:

1. Opdivo Sažetak karakteristika leka