

Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

OPDIVO[®]

(niwolumab)

Materiały edukacyjne dla Pracowników Ochrony Zdrowia minimalizujące ryzyko stosowania leku

Pełna lista zarejestrowanych wskazań niwolumabu wraz z informacją dotyczącą ordynowania produktu znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane zgodnie z lokalnymi przepisami do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Działania niepożądane można również zgłaszać poprzez Informację Medyczną firmy Bristol-Myers Squibb pod numerem telefonu: + 48 22 260 6404 lub pod adresem email: informacja.medyczna@bms.com



Bristol-Myers Squibb

Niniejszy Przewodnik

- Jest przeznaczony dla pracowników ochrony zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjentów niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem.
- W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przed rozpoczęciem stosowania należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu.
- Jest niezbędny do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz do właściwego postępowania z możliwymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego (irAR).
- Należy go przeczytać przed przepisaniem i zastosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.
 - W celu uzyskania informacji o pełnej liście zarejestrowanych wskazań niwolumabu (lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem) oraz pozostałych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu.
- Zawiera informacje o Karcie Ostrzeżeń dla Pacjenta, którą należy omówić z pacjentem przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia niwolumabem oraz podczas każdej wizyty w celu zwiększenia wiedzy na temat działań niepożądanych oraz zwrócenia uwagi na konieczność kontaktu z lekarzem, jeśli działania niepożądane wystąpią.

Aby skorzystać z cyfrowej wersji materiałów należy przejść na stronę: <http://opdivo-hcp-pl.com>

Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa

Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem zwiększa ryzyko poważnych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAR), takich jak: zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby, zapalenie nerek oraz zaburzenia czynności nerek, endokrynopatie, reakcje skórne i inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (informacje szczegółowe dostępne są w dalszej części przewodnika), a także powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAR) mogą wystąpić kilka miesięcy po podaniu ostatniej dawki niwolumabu.

Wczesna diagnoza oraz właściwe postępowanie z działaniami niepożądanymi są kluczowe w minimalizacji powikłań zagrażających życiu.

Podejrzewane działania niepożądane należy niezwłocznie poddać właściwej ocenie w celu wykluczenia pochodzenia zakaźnego lub innej etiologii.

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego irAR

należy wstrzymać lub przerwać leczenie, może też być konieczne podanie ogólne kortykosteroidów z lub bez dodatkowych leków immunosupresyjnych.

Dodatkowo, w przypadku wystąpienia endokrynopatii, poza podaniem kortykosteroidów, może być konieczne zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Po uzyskaniu poprawy, leczenie można ponownie rozpocząć po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów; należy trwale zaprzestać leczenia w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Należy poinformować pacjentów oraz opiekunów o objawach działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAR) oraz o istotności niezwłocznego zgłaszania działań niepożądanych lekarzowi prowadzącemu.

Przed przepisaniem niwolumabu należy ocenić:

- wyniki badań czynności wątroby
Należy zachować ostrożność podczas stosowania niwolumabu u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby;
- objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienia, endokrynopatii, hiperglikemii, a także zmiany czynności tarczycy;
- czy pacjent ma uczulenie na niwolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku;
- czy pacjent przyjmuje kortykosteroidy do stosowania ogólnego lub inne leki immunosupresyjne w chwili rozpoczynania leczenia niwolumabem;
- czy u pacjenta wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny;
- czy pacjent prowadzi pojazdy i obsługuje maszyny;
- czy pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę, lub karmi piersią;
- czy pacjent należy do jakiegokolwiek szczególnej populacji pacjentów, w której wymagane jest zachowanie ostrożności, szczególnie, w przypadku braku danych lub gdy dane są ograniczone.

Co to jest Niwolumab?

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworu lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Niwolumab (anty-PD-1) w skojarzeniu z ipilimumabem (anty-CTLA-4) jest zarejestrowany we wskazaniach wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego niwolumabu.

Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które nasila aktywność limfocytów T do atakowania komórek nowotworu poprzez hamowanie antygeny 4 (CTLA-4) limfocytów T cytotoksycznych.

Lista kontrolna wizyt

Pierwsza wizyta

- Należy ocenić:
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienia, endokrynopatii, hiperglikemii, a także zmiany czynności tarczycy;
 - wyniki badań czynności wątroby:
należy zachować ostrożność podczas stosowania niwolumabu u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby
 - inne, wcześniej występujące choroby;
 - czy u pacjenta wykonano allogeniczne HSCT;
 - czy pacjent ma uczulenie na niwolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku;
 - czy przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem pacjent przyjmuje kortykosteroidy do stosowania ogólnego lub inne leki immunosupresyjne;
 - czy pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę, lub karmi piersią;
 - czy pacjent należy do jakiegokolwiek szczególnej populacji pacjentów, w której wymagane jest zachowanie ostrożności, szczególnie, w przypadku braku danych lub gdy dane są ograniczone;
 - objawy podmiotowe i przedmiotowe wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego niwolumab, w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.
- Omówienie leczenia, uzupełnienie „Karty Ostrzeżeń” oraz poinformowanie pacjenta o konieczności posiadania Karty zawsze przy sobie.
- Poinformowanie pacjenta, że nie należy samemu leczyć działań niepożądanych, a jeśli podczas leczenia wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane lub objawy ulegną nasileniu należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Poinformowanie pacjenta o możliwości powiększenia istniejących guzów lub pojawienia się nowych guzów i wyjaśnienie, że niekoniecznie oznacza to, że leczenie jest nieskuteczne.

Każda następna wizyta

Należy:

- wykonać odpowiednie badania zgodnie z zaleceniami dla pierwszej wizyty;
- sprawdzić czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAR);

- przypomnieć pacjentowi, że nie należy samemu leczyć działań niepożądanych;
- przypomnieć pacjentowi, że jeśli podczas leczenia wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, nawet łagodne, należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego;
- przypomnieć pacjentowi, że wczesna diagnoza oraz właściwe postępowanie z działaniami niepożądanymi są kluczowe w minimalizacji powikłań zagrażających życiu;
- przypomnieć pacjentowi o konieczności posiadania przy sobie Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta.

Wczesna diagnoza oraz właściwe postępowanie z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego

- Wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie działań niepożądanych odgrywają kluczową rolę w minimalizacji zagrażających życiu powikłań.
- Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.
- W przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAE) stopnia 2. lub wyższego należy skontaktować się z lekarzem specjalistą w danej dziedzinie (np. gastroenterologiem w przypadku wystąpienia zapalenia jelita grubego).
- W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może być konieczne leczenie kortykosteroidami z lub bez innych leków immunosupresyjnych.
 - Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego.
 - W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.
 - Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.
 - U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.
- Dodatkowo, w przypadku wystąpienia endokrynopatii, poza podaniem kortykosteroidów, może być konieczne zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej.
- Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub pojawienie się niewielkich, nowych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po którym następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym,

u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji.

- W czasie podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego leku, należy również wstrzymać podawanie drugiego leku. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie niwolumabu w monoterapii albo podawanie skojarzone biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.
- Leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy trwale odstawić w przypadku:
 - każdego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.;
 - każdego nawrotu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3.;
 - pierwszego wystąpienia następujących działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3.: zapalenie płuc, zwiększenie aktywności AspAT/ALAT/ lub stężenia bilirubiny, potwierdzony zespół Stevens –Johnsona (SJS), niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie mięśnia sercowego;
 - pierwszego wystąpienia biegunki/zapalenia jelita grubego stopnia 3. w trakcie stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub w trakcie fazy monoterapii niwolumabem stosowanej po fazie terapii skojarzonej;
 - każdego wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia;
 - braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki na dobę.
- W celu uzyskania dalszych informacji odnośnie właściwego postępowania należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu (oraz ipilimumabu w przypadku terapii skojarzonej).

Zarządzanie działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego

W tym rozdziale znajdują się szczegółowe wytyczne dotyczące zarządzania działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego.

Ocenę stopnia nasilenia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego podano zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 4.0 (NCI_CTCAE v.4).

Zapalenie płuc	
Należy monitorować w kierunku, np: wystąpienia zmian radiologicznych, takich jak: ogniska zacinienia typu matowej szyby lub nacieki płatkowe, duszność lub niedotlenienie)	
Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
Zapalenie płuc Stopnia 2.: objawowe; wskazana interwencja medyczna; ograniczenie złożonych aktywności życia codziennego (ang. Activities of Daily Living - ADL)	Należy wstrzymać leczenie. <ul style="list-style-type: none">Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika.Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów.W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika, a leczenie musi być trwale przerwane.
Zapalenie płuc Stopnia 3.: Poważne objawy, ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją; wskazana tlenoterapia Stopnia 4. Zagrażająca życiu dysfunkcja oddechowa; zalecana niezwłoczna interwencja (np., tracheotomia lub intubacja)	Należy trwale przerwać leczenie. <ul style="list-style-type: none">Rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika.

Zapalenie jelita grubego	
Należy monitorować w kierunku wystąpienia, np. biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu lub krwi w stolcu	
Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
<p>Biegunka</p> <p>Stopnia 2.: Zwiększenie częstotliwości wypróżnień o 4-6 dziennie powyżej normy, umiarkowane zwiększenie objętości wypróżnień w porównaniu do wartości wyjściowej</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika. • Po wystąpieniu poprawy można rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. • W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika a leczenie musi być trwale przerwane.
<p>Zapalenia jelita grubego</p> <p>Stopnia 2.: Ból brzucha; śluz lub krew w stolcu</p>	
<p>Biegunka (niwolumab w monoterapii z wyłączeniem drugiej fazy leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej)</p> <p>Stopnia 3.: Zwiększenie częstotliwości wypróżnień ≥ 7 dziennie powyżej normy, niemożność utrzymania stolca, wskazana hospitalizacja, znaczące zwiększenie objętości wypróżnień w porównaniu do wartości wyjściowej, ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją</p>	<p>Należy trwale przerwać leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika. • Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. • W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony.
<p>Zapalenia jelita grubego (niwolumab w monoterapii z wyłączeniem drugiej fazy leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej)</p> <p>Stopnia 3.: Silny ból brzucha; zmiana rytmu wypróżnień; wskazana interwencja medyczna; objawy otrzewnowe</p>	
<p>Biegunka (w terapii skojarzonej lub w drugiej fazie leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej - monoterapia niwolumabem)</p> <p>Stopnia 3.: Zwiększenie częstotliwości wypróżnień ≥ 7 dziennie powyżej normy, niemożność utrzymania stolca, wskazana hospitalizacja, znaczące zwiększenie objętości wypróżnień w porównaniu do wartości wyjściowej, ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją</p>	
<p>Zapalenia jelita grubego (w terapii skojarzonej lub w drugiej fazie leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej - monoterapia niwolumabem)</p> <p>Stopnia 3.: Silny ból brzucha; zmiana rytmu wypróżnień; wskazana interwencja medyczna; objawy otrzewnowe</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika.
<p>Biegunka</p> <p>Stopnia 4.: Zagrożenie życia; zalecana niezwłoczna interwencja</p>	
<p>Zapalenia jelita grubego</p> <p>Stopnia 4.: Zagrożenie życia; zalecana niezwłoczna interwencja</p>	
<p>Biegunka</p> <p>Stopnia 4.: Zagrożenie życia; zalecana niezwłoczna interwencja</p>	

Uwaga: Należy rozważyć dodanie leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami w opornym na kortykosteroidy zapaleniu jelita grubego, o ile wykluczono zakażenie lub inną etiologię.

Zapalenie wątroby

Należy monitorować w kierunku, np.: zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej

Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
<p>Zwiększenie aktywności aminotransferaz</p> <p>Stopnia 2.: zwiększenie ALAT/AspAT: >3,0 - 5,0 x GGN</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika, a leczenie musi być trwale przerwane.
<p>Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej</p> <p>Stopnia 2.: >1,5 - 3,0 x GGN</p>	
<p>Zwiększenie aktywności aminotransferaz</p> <p>Stopnia 3.: zwiększenie ALAT/AspAT: >5,0 - 20,0 x GGN</p> <p>Stopnia 4.: zwiększenie ALAT/AspAT: >20,0 GGN</p>	<p>Należy trwale przerwać leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika.
<p>Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej</p> <p>Stopnia 3.: >3,0 - 10,0 x GGN</p> <p>Stopnia 4.: >10,0 x GGN</p>	

Skóra

Należy monitorować w kierunku wystąpienia np. wysypki, świądu, zespołu Stevens-Johnsona (SJS), toksycznej nekrolizy naskórka (TEN)

Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
<p>Wysypka</p> <p>Stopnia 3. (trądzikopodobna): Grudki i/lub krostki obejmujące >30%, którym może, ale nie musi towarzyszyć świąd lub tkliwość; ograniczenie podstawowych aktywności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielegnacją ADL; towarzyszące miejscowe nadkażenie ze wskazaniem do doustnej antybiotykoterapii</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika.
<p>Wysypka</p> <p>Stopnia 4. (trądzikopodobna): Grudki i/lub krostki obejmujące jakikolwiek % powierzchni ciała, którym może, ale nie musi towarzyszyć świąd lub tkliwość, towarzyszące obszerne nadkażenia ze wskazaniem do dożylniej antybiotykoterapii; zagrożenie życia</p>	
<p>Objawy SJS lub TEN</p>	<p>W przypadku podejrzenia wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli u pacjenta zostanie potwierdzony SJS lub TEN wówczas należy trwale przerwać leczenie. <p>Jeśli u pacjenta zostanie potwierdzony SJS lub TEN wówczas należy trwale przerwać leczenie.</p>

Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek

Należy monitorować w kierunku, np. zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy

Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
<p>Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy</p> <p>Stopnia 2.: >1,5 - 3,0 x norma; >1,5 - 3,0 x GGN Stopnia 3.: >3,0 norma; >3,0 - 6,0 x GGN</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika a leczenie musi być trwale przerwane
<p>Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy</p> <p>Stopnia 4.: >6,0 x GGN</p>	<p>Należy trwale przerwać leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika.

Endokrynopatie

Należy monitorować, np. w kierunku niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności kory nadnerczy, w tym wtórnej niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki, w tym niedoczynności przysadki, cukrzycy i cukrzycowej kwasicy ketonowej

Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
<p>Niedoczynność tarczycy</p> <p>Stopnia 2.: Objawowe; wskazana terapia zastępcza hormonami tarczycy; ograniczenie złożonych aktywności życia codziennego (ADL) Stopnia 3.: Poważne objawy; ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją; wskazana hospitalizacja</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> W razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.
<p>Niedoczynność tarczycy</p> <p>Stopnia 4.: Zagrożenie życia wskazana natychmiastowa interwencja</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie</p>
<p>Nadczynność tarczycy</p> <p>Stopnia 2.: Objawowe; wskazane leczenie lekami hamującymi czynność tarczycy; ograniczenie złożonych aktywności życia codziennego (ADL) Stopnia 3.: Poważne objawy; ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> W razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.
<p>Nadczynność tarczycy</p> <p>Stopnia 4.: Zagrożenie życia wskazana natychmiastowa interwencja</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> Po uzyskaniu poprawy (w przypadku stopnia 2. lub 3.) można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy.

Endokrynopatie

Należy monitorować, np. w kierunku niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności kory nadnerczy, w tym wtórnej niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki, w tym niedoczynności przysadki, cukrzycy i cukrzycowej kwasicy ketonowej

Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)	
<p>Niewydolność kory nadnerczy</p> <p>Stopnia 2.: Umiarkowane objawy; wskazana interwencja medyczna</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. • Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.
<p>Niewydolność kory nadnerczy</p> <p>Stopnia 3.: Poważne objawy; wskazana hospitalizacja</p> <p>Stopnia 4.: Zagrożenie życia wskazana natychmiastowa interwencja</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie</p>	
<p>Zapalenie przysadki</p> <p>Stopnia 2.: (zaburzenia endokrynologiczne - inne): Umiarkowane; wskazana minimalna miejscowa lub nieinwazyjna interwencja; stosownie do danego wieku ograniczenie złożonych aktywności życia codziennego (ADL)</p> <p>Stopnia 3.: (zaburzenia endokrynologiczne - inne): Poważne lub medycznie istotne lecz nie zagrażające bezpośrednio życiu; wskazana hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji; niepełnosprawność; ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. • W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub odpowiednika. • Po uzyskaniu poprawy (w przypadku stopnia 2. lub 3.) można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. • Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.
<p>Zapalenie przysadki</p> <p>Stopnia 4. (zaburzenia endokrynologiczne - inne): Zagrożenie życia wskazana natychmiastowa interwencja</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie</p>	
<p>Cukrzyca</p> <p>Stopnia 3.: (Hiperglikemia) >250 - 500 mg/dL, >13,9 - 27,8 mmol/L; wskazana hospitalizacja</p> <p>Stopnia 3.: (Kwasica) pH<7,3</p>	<p>Należy wstrzymać leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. • Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii.
<p>Cukrzyca</p> <p>Stopnia 4.: (Hiperglikemia) > 500 mg/dL, > 27,8 mmol/L; zagrożenie życia</p> <p>Stopnia 4.: (Kwasica) Zagrożenie życia</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie</p>	

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach, z powodu różnych rodzajów nowotworów:

- zapalenie trzustki
- zapalenie błony naczyniowej oka
- demielinizacja
- neuropatia autoimmunologiczna (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego)
- zespół Guillaina-Barrégo
- zespół miasteniczny
- zapalenie mózgu
- zapalenie żołądka
- sarkoidoza

- Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano rzadkie przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ścisłe monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie.
- Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady.
- W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

inne irAR	
Nasilenie irAR	Rekomendowane modyfikacje leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
<p>Zapalenie mięśnia sercowego</p> <p>Stopnia 3.: Ciężkie, z objawami w spoczynku lub w trakcie minimalnego wysiłku lub aktywności fizycznej, wskazana interwencja</p> <p>Inne irAR</p> <p>Stopnia 3. - pierwsze wystąpienie (ogólne): Poważne lub medycznie istotne lecz nie zagrażające bezpośrednio życiu; wskazana hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji: niepełnosprawność; ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bez zbędnej zwłoki należy skierować pacjenta do specjalisty w celu oceny i leczenia. <p>Należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów. • Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów.
<p>Inne irAR</p> <p>Stopnia 2. utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia (ogólne): Umiarkowane; wskazana minimalna miejscowa lub nieinwazyjna interwencja; ograniczenie złożonych czynności życia codziennego (ADL)</p> <p>Stopnia 3. Nawracają lub utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia (ogólne): Poważne lub medycznie istotne lecz nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji: niepełnosprawność; ADL - ograniczenie podstawowych czynności życia codziennego związanych z samoobsługą i samopielęgnacją</p> <p>Stopnia 4. (ogólne): Zagrożenie życia; zalecana niezwłoczna interwencja</p>	<p>Należy trwale odstawić leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stopnia 4. należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów
<p>Inne irAR</p> <p>brak możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki na dobę.</p>	

Ryzyko powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (HSCT) po uprzednim leczeniu niwolumabem lub podanego po przeszczepie

Wstępne wyniki obserwacji pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL), poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem. Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z allogenicznego HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku.

U pacjentów po allogenicznym HSCT leczonych niwolumabem notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się, o ciężkim przebiegu, GVHD, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i śmierci. U takich pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia niwolumabem wobec możliwego ryzyka.

Reakcje na wlew

Reakcje na wlew	
Nasilenie irAR	Zalecana modyfikacja leczenia (niwolumab lub niwolumab + ipilimumab)
Łagodna lub umiarkowana reakcja na wlew	Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy podawać pod ścisłą kontrolą i z użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.
Ciężka lub zagrażająca życiu reakcja na wlew	Należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta

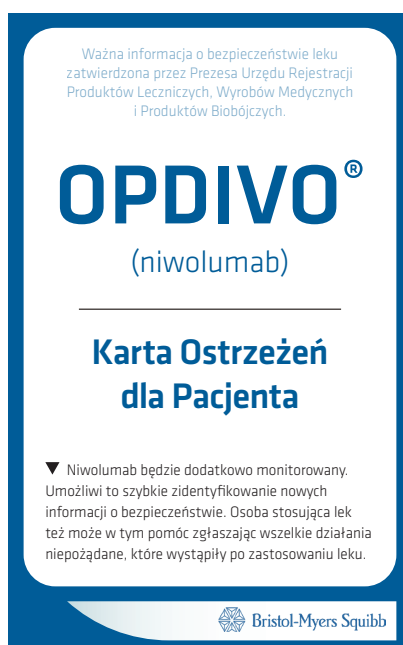
Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta ma na celu pomóc pacjentom (lub ich opiekunom) zrozumieć leczenie oraz postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Ważne jest przekazanie Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta każdemu pacjentowi otrzymującemu niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem po raz pierwszy oraz przypomnienie pacjentowi o Karcie Ostrzeżeń trakcie każdej następnej wizyty.

Karta Ostrzeżeń może być wykorzystywana w trakcie omawiania z pacjentem terapii oraz ryzyka związanego z leczeniem.

Do Karty Ostrzeżeń należy wpisać dane kontaktowe oraz poinformować pacjenta, aby zawsze posiadał Kartę przy sobie.

Kartę Ostrzeżeń można otrzymać od upoważnionego pracownika firmy BMS lub kontaktując się z Informacją Medyczną firmy Bristol-Myers Squibb dostępną pod numerem telefonu: +48 22 260 6404 lub emailem: informacja.medyczna@bms.com



Ważna informacja o bezpieczeństwie leku zatwierdzona przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo® prosimy zgłaszać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa,

tel: (22) 49 21 301,

faks: (22) 49 21 309

email: ndl@urpl.gov.pl

Jakiegokolwiek podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego Opdivo® można również zgłaszać telefonicznie pod numerem telefonu +48 22 260 6404, lub drogą elektroniczną na adres informacja.medyczna@bms.com.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy skontaktować się z Informacją Medyczną firmy Bristol-Myers Squibb dostępną pod numerem telefonu: +48 22 260 6404 lub emailem: informacja.medyczna@bms.com.

Aby skorzystać z cyfrowej wersji materiałów należy przejść na stronę:

<http://opdivo-hcp-pl.com>



Opdivo® and the related logo are trademarks of Bristol-Myers Squibb Company.
©2019 Bristol-Myers Squibb Company. All rights reserved.