

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O VAŽNIM NUSPOJAVAMA LIJEKA YERVOY (IPILIMUMAB)

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

Ovo nije promidžbeni materijal.

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

VAŽNE INFORMACIJE KOJE JE POTREBNO ZAPAMTITI

- **Ipilimumab povećava rizik od teških imunološki uzrokovanih nuspojava, koje mogu uključivati proljev, kolitis, hepatitis, upalu kože, neurološke nuspojave, endokrinopatije, upalu očiju i druge imunološki uzrokovane nuspojave. Te imunološki uzrokovane nuspojave mogu se javiti nekoliko mjeseci nakon posljednje doze ipilimumaba pa stoga zahtijevaju dulje praćenje bolesnika.**
- **Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava ključni su za minimiziranje komplikacija koje mogu biti opasne po život.**
- **Suspektne nuspojave moraju se odmah ocijeniti radi isključivanja infekcija i drugih mogućih etiologija.**
- **Ovisno o težini simptoma, primjena ipilimumaba možda će se morati odgoditi ili trajno prekinuti, a može biti potrebno i sistemsko liječenje visokim dozama kortikosteroida ili drugih imunosupresiva.**
- **Bolesnike treba upoznati sa simptomima tih imunološki uzrokovanih nuspojava i upozoriti ih koliko je važno da ih odmah prijave svom liječniku. Zato postoje Vodič s informacijama za bolesnika i Kartica s upozorenjima za bolesnika.**
- **Bolesnike treba uputiti da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i da je pokažu zdravstvenom radniku pri svakom posjetu liječniku.**

Ovaj Vodič za minimizaciju rizika koristite kod primjene **ipilimumaba u monoterapiji** za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

Kod primjene **ipilimumaba u kombinaciji s nivolumabom** koristite Vodič za minimizaciju rizika kod liječenja lijekom OPDIVO® (nivolumab).

Vodič za propisivanje ipilimumaba

Prije propisivanja ipilimumaba i prije svake infuzije provjerite:

- nalaze pretraga jetrene funkcije
- nalaze pretraga funkcije štitnjače
- eventualne znakove ili simptome imunološki uzrokovanih nuspojava, uključujući proljev i kolitis
- je li bolesnica trudna, planira li trudnoću i doji li

Oprez

Treba izbjegavati primjenu ipilimumaba u bolesnika s teškom aktivnom autoimunom bolešću kada postoji mogućnost da daljnja imunološka aktivacija ugrozi njihov život.

- **Dodatne informacije o ipilimumabu dostupne su u Sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku.**

Imunološki uzrokovane nuspojave

Tijekom primjene ipilimumaba mogu se javiti imunološki uzrokovane nuspojave, koje mogu uključivati:

- kolitis koji može uznapredovati do krvarenja ili perforacije crijeva.
- hepatitis koji može dovesti do zatajenja jetre.
- upalu kože koja može uznapredovati do teške kožne reakcije (npr. toksične epidermalne nekrolize [TEN] i reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS]).
- **neurološke** nuspojave koje mogu dovesti do motoričke ili senzorne neuropatije.
- **endokrinopatije** koje zahvaćaju hipofizu, nadbubrežnu žlijezdu ili štitnjaču i mogu utjecati na njihov rad.
- **upalu očiju**

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su izolirani slučajevi **teških reakcija na infuziju**.

Dodatne imunološki uzrokovane nuspojave su: uveitis, eozinofilija, povišene vrijednosti lipaze i glomerulonefritis. Osim toga, u bolesnika liječenih ipilimumabom + gp100 peptidnim cjepivom prijavljeni su iritis, hemolitička anemija, povišene vrijednosti amilaze, višeorgansko zatajenje i pneumonitis. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Prijavljivanje nuspojava

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.

Rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje

- Brzo prepoznavanje nuspojava i njihovo odgovarajuće liječenje ključni su za minimiziranje po život opasnih komplikacija. Za liječenje teških imunološki uzrokovanih nuspojava može biti potrebno sistemsko liječenje visokim dozama kortikosteroida, uz dodatnu imunosupresivnu terapiju ili bez nje.¹
- Za smjernice o liječenju pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka, a sve sumnje na nuspojavu prijavite nacionalnom nadležnom tijelu u skladu s nacionalnim sustavom za prijavljivanje nuspojava.
- Imunološki uzrokovane nuspojave mogu se javiti do nekoliko mjeseci nakon posljednje doze ipilimumaba¹.

Imunološki uzrokovane nuspojave i modifikacije liječenja

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Preporučena modifikacija liječenja
Nuspojave probavnog sustava (proljevanje, kolitis)	1. ili 2. stupnja	Bolesnik može nastaviti liječenje ipilimumabom. Preporučuju se simptomatsko liječenje (npr. loperamidom, nadoknadom tekućine) i strogi nadzor. Ako se blagi do umjereni simptomi ponovno pojave ili potraju 5-7 dana, odgoditi primjenu ipilimumaba i započeti liječenje kortikosteroidima (npr. prednizonom u dozi od 1 mg/kg primijenjenoj peroralno jedanput na dan). Ako se simptomi ublaže na 0.-1. stupanj ili vrata na početno stanje, može se nastaviti liječenje ipilimumabom.
	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu ipilimumaba i odmah započeti intravensko liječenje kortikosteroidima (npr. metilprednizolonom u dozi od 2 mg/kg/dan). Ako su simptomi pod kontrolom, početi postupno smanjivati dozu kortikosteroida na temelju kliničke procjene. Dozu treba postupno smanjivati tijekom najmanje 1 mjeseca kako bi se izbjegla ponovna pojava reakcije.
Hepatotoksičnost	Povišene razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stupnja	Odgoditi primjenu ipilimumaba i pratiti nalaze pretraga jetrene funkcije do povlačenja nuspojave. Nakon poboljšanja može se nastaviti liječenje ipilimumabom.
	Povišene razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu ipilimumaba i odmah započeti intravensko liječenje kortikosteroidima (npr. metilprednizolonom u dozi od 2 mg/kg/dan ili ekvivalentnom terapijom). Pratiti nalaze pretraga jetrene funkcije do normalizacije. Ako su simptomi pod kontrolom, početi postupno smanjivati dozu kortikosteroida na temelju kliničke procjene. Dozu treba postupno smanjivati tijekom najmanje 1 mjeseca kako bi se izbjegla ponovna pojava reakcije. Ako se tijekom postupnog povlačenja kortikosteroida povećaju vrijednosti parametara jetrene funkcije, zbrinuti ih povećanjem doze kortikosteroida i sporijim postupnim povlačenjem.
Kožne nuspojave (osip, svrbež, TEN, DRESS)	Kožni osip 1. ili 2. stupnja ili svrbež 1. stupnja	Bolesnik može nastaviti liječenje ipilimumabom. Preporučuje se simptomatsko liječenje (npr. antihistaminicima). Ako simptomi potraju 1-2 tjedna i ne poboljšaju se uz topikalne kortikosteroide, započeti liječenje oralnim kortikosteroidima (npr. prednizonom u dozi od 1 mg/kg/dan ili ekvivalentnom terapijom).
	Kožni osip 3. stupnja ili svrbež 2. stupnja	Odgoditi primjenu ipilimumaba. Ako se simptomi ublaže na 1. stupanj ili povuku, može se nastaviti liječenje ipilimumabom.
	Kožni osip 4. stupnja ili svrbež 3. stupnja	Trajno prekinuti liječenje ipilimumabom i odmah započeti sistemsko intravensko liječenje visokim dozama kortikosteroida (npr. metilprednizolonom u dozi od 2 mg/kg/dan). Ako su simptomi pod kontrolom, početi postupno smanjivati dozu kortikosteroida na temelju kliničke procjene. Dozu treba postupno smanjivati tijekom najmanje 1 mjeseca kako bi se izbjegla ponovna pojava reakcije.

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Kolitis	Asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Bol u abdomenu, sluz ili krv u stolici	Jaka bol u abdomenu; promjene u aktivnosti crijeva; indicirana je medicinska intervencija; peritonejski znakovi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Poremećaji jetre i žuči	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničavaju svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Povišena razina ALT-a/AST-a	> GGN – 3,0 x GGN	> 3,0 – 5,0 x GGN	> 5,0 – 20,0 x GGN	> 20,0 x GGN	
Povišena razina bilirubina	> GGN - 1,5 x GGN	> 1,5 – 3,0 x GGN	> 3,0 – 10,0 x GGN	> 10,0 x GGN	
Alergijska reakcija	Prolazne navale vrućine ili osip, vrućica < 38°C izazvana primjenom lijeka; intervencija nije indicirana	Indicirana je intervencija ili privremeni prekid primjene infuzije; odmah odgovara na simptomatsko liječenje (npr. antihistaminike, NSAIL-ove, narkotike), indicirana je primjena profilaktičkih lijekova tijekom ≤ 24 sata	Dugotrajna (npr. koja ne odgovara brzo na simptomatsko liječenje i/ili kratkotrajna prekid primjene infuzije); ponovna pojava simptoma nakon početnog poboljšanja; indicirana je hospitalizacija zbog kliničkih posljedica (npr. oštećenja bubrežne funkcije, plućnih infiltrata)	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Akneiformni osip	Papule i/ili pustule koje prekrivaju < 10% površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir	Papule i/ili pustule koje prekrivaju 10 – 30% površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir; udružen sa psihosocijalnim učinkom; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Papule i/ili pustule koje prekrivaju > 30% površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; udružen s lokalnom superinfekcijom za koju su indicirani oralni antibiotici	Papule i/ili pustule koje prekrivaju bilo koji postotak površine tijela i koje mogu ili ne moraju biti praćene simptomima svrbeža ili osjetljivosti na dodir, a udružene su s proširenom superinfekcijom za koju su indicirani i.v. antibiotici; po život opasne posljedice	Smrt
Toksična epidermalna nekroliza				Otpadanje kože na ≥ 30% površine tijela s popratnim simptomima (npr. eritemom, purpurom ili odvajanjem epidermisa)	Smrt
DRESS	Asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničavaju svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt

Imunološki uzrokovane nuspojave i modifikacije liječenja

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Preporučena modifikacija liječenja
Neurološke nuspojave (Guillain-Barréov sindrom, simptomi nalik miasteniji gravis, mišićna slabost, senzorna neuropatija, motorička neuropatija)	Neuropatija 2. stupnja	Ako su simptomi vjerojatno povezani s ipilimumabom, odgoditi primjenu lijeka. Ako se simptomi vrate na početno stanje, može se nastaviti liječenje ipilimumabom.
	(Senzorna) neuropatija 3. ili 4. stupnja	Ako postoji sumnja da su simptomi povezani s ipilimumabom, trajno prekinuti primjenu lijeka. Liječiti u skladu sa smjericama za senzornu neuropatiju i odmah započeti intravensku primjenu kortikosteroida (npr. metilprednizolona u dozi od 2 mg/kg/dan).
	(Motorička) neuropatija 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje ipilimumabom, neovisno u uzroku simptoma.
Endokrinopatije (hipofizitis, hipopituitarizam, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipotireoza)	Znakovi adrenalne krize	Odmah primijeniti intravenske kortikosteroide s mineralokortikoidnim djelovanjem i provjeriti jesu li u bolesnika prisutne sepsa ili infekcije.
	Znakovi insuficijencije nadbubrežne žlijezde (bez krize)	Razmotriti daljnje pretrage (uključujući laboratorijske pretrage i oslikavanje). Razmotriti ocjenu endokrine funkcije prije početka liječenja kortikosteroidima.
	Odstupanja u nalazima oslikavanja hipofize ili nalazima laboratorijskih testova endokrine funkcije	Odgoditi liječenje ipilimumabom i započeti kratkoročnu terapiju kortikosteroidima (npr. deksametazonom u dozi od 4 mg svakih 6 sati ili ekvivalentnom terapijom). Potrebno je uvesti odgovarajuću hormonsku nadomjesnu terapiju. Možda će biti potrebna dugoročna hormonska nadomjesna terapija. Ako su simptomi pod kontrolom, može se nastaviti liječenje ipilimumabom, uz postupno smanjivanje doze kortikosteroida tijekom najmanje 1 mjeseca kako bi se izbjegla ponovna pojava reakcije.

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Guillain-Barréov sindrom (poremećaji živčanog sustava općenito)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Simptomi nalik miasteniji gravis (poremećaji živčanog sustava općenito)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Teški ili medicinski značajni poremećaji koji ne predstavljaju neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničavaju svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Periferna motorička neuropatija	Asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni simptomi; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je primjena pomagala za kretanje	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Periferna senzorna neuropatija	Asimptomatska; gubitak dubokih refleksa u tetivama ili parestezija	Umjereni simptomi; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Hipofizitis (endokrini poremećaji općenito)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Težak ili medicinski značajan hipofizitis koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Hipotireoza	Asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Simptomatska; indicirana je nadomjesna terapija hormonima štitnjače; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je hospitalizacija	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Hipopituitarizam (endokrini poremećaji općenito)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Težak ili medicinski značajan hipopituitarizam koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde	Asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni simptomi; indicirana je medicinska intervencija	Teški simptomi; indicirana je hospitalizacija	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt

Imunološki uzrokovane nuspojave i modifikacije liječenja

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Preporučena modifikacija liječenja
Druge imunološki uzrokovane nuspojave (uveitis, eozinofilija, povišene vrijednosti lipaze, glomerulonefritis, iritis, hemolitička anemija, povišene vrijednosti amilaze, višeorgansko zatajenje, pneumonitis, sindrom VKH)	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje ipilimumabom, a može biti potrebno trenutno sistemsko liječenje visokim dozama kortikosteroida.
	Uveitis, iritis i episkleritis povezani s ipilimumabom	Razmotriti primjenu kortikosteroidnih kapi za oči sukladno medicinskoj indikaciji.

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Uveitis	Asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje	Prednji uveitis; indicirana je medicinska intervencija	Stražnji ili difuzni uveitis (panuveitis)	Sljepoća (vid 20/200 ili lošiji) zahvaćenog oka	
Iritis (poremećaji oka općenito)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni; indicirana je lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Težak ili medicinski značajan iritis koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Posljedice opasne po vid; indicirana je hitna intervencija; sljepoća (vid 20/200 ili lošiji) zahvaćenog oka	
Eozinofilija (poremećaji imunološkog sustava općenito)	Asimptomatska; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjereni simptomi; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Teška ili medicinski značajna eozinofilija koja ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Povišene vrijednosti lipaze	> GGN - 1,5 x GGN	> 1,5 – 2,0 x GGN	> 2,0 – 5,0 x GGN	> 5,0 x GGN	
Glomerulonefritis	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjeren; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Težak ili medicinski značajan glomerulonefritis koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt
Povišene vrijednosti kreatinina	> 1-1,5 x početna vrijednost; > GGN – 1,5 x GGN	> 1,5 – 3,0 x početna vrijednost; > 1,5 – 3,0 x GGN	> 3,0 x početna vrijednost; > 3,0 – 6,0 x GGN	> 6,0 x GGN	
Hemoliza	Samo laboratorijski dokazi hemolize (npr. direktni antiglobulinski test; DAT; Coombsov test; shistociti; snižene vrijednosti haptoglobina)	Dokazi hemolize i pad razine hemoglobina za ≥ 2 g	Indicirana je transfuzija ili medicinska intervencija (npr. steroidima)	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt

Definicija stupnjeva prema NCI CTCAE v4

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Povišene vrijednosti amilaze	> GGN - 1,5 x GGN	> 1,5 – 2,0 x GGN	> 2,0 – 5,0 x GGN	> 5,0 x GGN	
Višeorgansko zatajenje			Šok praćen azotemijom i poremećajima acidobazne ravnoteže; značajna odstupanja parametara koagulacije	Po život opasne posljedice (npr. ovisnost o vazopresorima i oligurija ili anurija ili ishemijski kolitis ili laktacidoza)	Smrt
Pneumonitis	Asimptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Simptomatski; indicirana je medicinska intervencija; ograničava aktivnosti svakodnevnog života	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi; indicirana je primjena kisika	Po život opasna kompromitacija disanja; indicirana je hitna intervencija (npr. traheotomija ili intubacija)	Smrt
Sindrom VKH (poremećaji imunološkog sustava općenito; vidjeti i uveitis)	Asimptomatski ili blago simptomatski; samo kliničko ili dijagnostičko promatranje; intervencija nije indicirana	Umjeren; indicirana je minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; ograničava instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života koje su primjerene za dob	Težak ili medicinski značajan sindrom VKH koji ne predstavlja neposrednu opasnost za život; indicirana je hospitalizacija ili produljenje postojeće hospitalizacije; onesposobljavajući; ograničava svakodnevne aktivnosti samoskrbi	Po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija	Smrt

Kada trajno prekinuti primjenu ipilimumaba

Trajno prekinite primjenu ipilimumaba u bolesnika u kojih su prisutne sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave:

- proljev ili kolitis 3. ili 4. stupnja
- povišene razine AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja
- kožni osip 4. stupnja (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu) ili svrbež 3. stupnja
- motorička ili senzorna neuropatija 3. ili 4. stupnja
- imunološki uzrokovane nuspojave 3. ili 4. stupnja (uz izuzetak endokrinopatija 3.-4. stupnja koje su kontrolirane hormonskom nadomjesnom terapijom te kožnog osipa 3. stupnja)
- imunološki uzrokovani očni poremećaji \geq 2. stupnja koji NE odgovaraju na topikalnu imunosupresivnu terapiju
- teške reakcije na infuziju

Za liječenje navedenih nuspojava može biti potrebna i sistemska terapija visokim dozama kortikosteroida, ako se dokaže ili postoji sumnja da su nuspojave imunološki uzrokovane (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka).

Kada odgoditi primjenu doze ipilimumaba

Odgodite primjenu doze ipilimumaba u bolesnika u kojih su prisutne sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave:

- proljev ili kolitis 2. stupnja koji nije kontroliran lijekovima, koji je dugotrajan (5-7 dana) ili koji se ponavlja
- povišene vrijednosti AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 2. stupnja
- kožni osip 3. stupnja ili jako prošireni/intenzivni svrbež 2. stupnja, neovisno o etiologiji
- nuspojave 3. ili 4. stupnja koje zahvaćaju endokrine žlijezde, a koje nisu dovoljno dobro kontrolirane hormonskom nadomjesnom terapijom ili imunosupresivnom terapijom
- neobjašnjiva motorička neuropatija, mišićna slabost ili senzorna neuropatija 2. stupnja (koja traje dulje od 4 dana)
- ostale nuspojave 2. stupnja (uz izuzetak umjerenih reakcija na infuziju kod kojih je potreban poman nadzor)

Vodič s informacijama za bolesnika i Kartica s upozorenjima za bolesnika

Važno je da Vodič s informacijama za bolesnika date svakom bolesniku koji se prvi put liječi ipilimumabom ili koji zatraži novi primjerak. Vodič s informacijama za bolesnika možete upotrijebiti za razgovor o liječenju ipilimumabom.

Vodič s informacijama za bolesnika pomoći će bolesnicima da razumiju liječenje i shvate kako postupiti u slučaju pojave nuspojava (npr. imunološki uzrokovanih nuspojava). Osim toga, **vodič sadrži i Karticu s upozorenjima za bolesnika koju bolesnik treba uvijek nositi sa sobom.** Kartica, između ostalog, uključuje kontaktne podatke bolesnika.

Kontrolni popis za bolesnikov posjet (prvi ili svaki sljedeći)

PRVI POSJET

- **Provjerite** ima li bolesnik znakove ili simptome imunološki uzrokovanih nuspojava kao i bilo koje prethodno kliničko stanje
- **Provjerite** nalaze odgovarajućih laboratorijskih pretraga
- **Dajte** bolesniku Vodič s informacijama za bolesnika i razgovarajte o liječenju. Ispunite Karticu s upozorenjima za bolesnika i recite bolesniku da je uvijek nosi sa sobom
- **Upozorite bolesnika da ne smije sâm liječiti svoje simptome, čak i ako su blagi, te da mora odmah potražiti liječničku pomoć ako dođe do nastupa ili pogoršanja nuspojava, jer se neke nuspojave mogu brzo pogoršati ako se ne liječe**
- **Upozorite bolesnika da tijekom liječenja može doći do rasta postojećih ili razvoja novih tumora te da to ne znači da liječenje nije djelotvorno**

SVAKI SLJEDEĆI POSJET

- **Provjerite** nalaze odgovarajućih laboratorijskih pretraga
- **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 nuspojavu, čak i blagu, jer se neke nuspojave mogu brzo pogoršati ako se ne liječe**
- **Podsjetite** bolesnika da su rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje ključni za minimiziranje po život opasnih komplikacija

1. Sažetak opisa svojstava lijeka YERVOY®

Kako biste saznali više o lijeku YERVOY™, obratite se Odjelu za medicinske informacije društva Amicus Croatia d.o.o. na broj 01/ 2078 500 ili e-mail adresu: medinfo.croatia@amicuspharma.eu