

Edukační materiál

YERVOY™ (ipilimumab)

Důležitá upozornění k předcházení závažných následků možných nežádoucích účinků léčivého přípravku YERVOY™

Přípravek YERVOY™ (ipilimumab) je indikován k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného nebo metastazujícího) u dospělých.¹

- ▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Podezření na nežádoucí účinky mohou být také hlášena farmakovigilančnímu oddělení společnosti Bristol-Myers Squibb, a to telefonicky na číslo +420 221 016 173, nebo emailem na adresu medinfo.czech@bms.com.

Tento průvodce

- Je poskytován zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na léčbě pacientů ipilimumabem.
- Je nezbytný k zajištění bezpečné a účinné léčby ipilimumabem a správného zvládnutí imunitně podmíněných nežádoucích účinků (immune-related adverse reactions = irARs).
- Má být přečten před předepsáním a podáním ipilimumabu.
- Poskytuje informace o Informační brožuře pro pacienty a Výstražné kartě pro pacienta. Je důležité prohlédnout si s pacienty Informační brožuru pro pacienty před každým léčebným cyklem pro lepší pochopení nežádoucích účinků a pro zdůraznění nezbytnosti vyhledání zdravotní pomoci v případě, že se u nich objeví nežádoucí účinky.

Souhrn důležitých informací

- Ipilimumab zvyšuje riziko výskytu závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irARs), mezi něž může patřit kolitida, hepatitida, zánět kůže, neurologické nežádoucí účinky, endokrinopatie, zánět očí a jiné irARs. Tyto irARs se mohou vyskytnout i několik měsíců po podání poslední dávky ipilimumabu.
- Časná diagnostika a náležitá léčba irARs jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací.
- Podezření na nežádoucí účinky musí být neprodleně vyhodnocena s ohledem na vyloučení infekční nebo jiné alternativní etiologie.
- S ohledem na závažnost příznaků má být podávání ipilimumabu přerušeno nebo trvale ukončeno, a také může být nutná systémová terapie vysokými dávkami kortikosteroidů.
- Prosím, informujte svého pacienta o příznacích těchto irARs a důležitosti jejich neodkladného hlášení ošetřujícímu lékaři. K tomuto účelu slouží Informační brožura pro pacienty a Výstražná karta pro pacienty.
- Prosím, poučte svého pacienta, aby měl Výstražnou kartu neustále u sebe a ukázal ji zdravotnickým pracovníkům při každé návštěvě jakéhokoli zdravotnického zařízení.

Průvodce předepisováním ipilimumabu

Ipilimumab je lék podporující boj imunitního systému s nádorem stimulací T-buněk. Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku IgG1, která blokuje antigen CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4), což je molekula na T-buňkách, která působí jako přirozená „brzda“ imunitní odpovědi.¹

Dřív než předepíšete ipilimumab, a také před každou infuzí, je třeba vyšetřit:

- jaterní testy
- testy funkce štítné žlázy
- jakékoliv známky nebo symptomy irARs, včetně průjmu nebo kolitidy
- a informovat se, zda pacientka není těhotná, neplánuje otěhotnět nebo zda nekojí.

Upozornění

Podávání ipilimumabu je třeba se vyhnout u pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde další aktivace imunitního systému může být potenciálně bezprostředně život ohrožující.¹

**Další informace o ipilimumabu najdete
v Souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci.**

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Při léčbě ipilimumabem se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse reactions = irARs), jež mohou zahrnovat:

- **Kolitidu**, která se může zhoršit a vyústit v krvácení nebo perforaci střeva.
- **Hepatitidu**, která může vést k selhání jater.
- **Zánět kůže**, který se může zhoršit a vyústit v těžkou kožní reakci (např. toxická epidermální nekrolýza – TEN, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms = DRESS syndrom).
- **Neurologické** nežádoucí účinky, které mohou vést k motorické nebo senzorické neuropatii.
- **Endokrinopatie**, ovlivňující hypofýzu, nadledviny nebo štítnou žlázu, které mohou narušit jejich funkci.
- **Zánět očí**.

V klinických studiích se objevily jednotlivé případy **těžkých reakcí na infúzi**.

Další irARs: uveitida, eozinofilie, zvýšená hladina lipáz, glomerulonefritida.

V určitých případech byly také hlášeny iritida, hemolytická anémie, zvýšená hladina amyláz, multiorgánové selhání a pneumonitida. Z používání po registraci přípravku byly hlášeny případy Vogt-Koyanagi-Haradova syndromu.

Časná diagnostika a odpovídající léčba

- Rychlé rozpoznání nežádoucích účinků a jejich odpovídající léčba jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací. K vyřešení závažných irARs možná bude nutné nasadit vysoké dávky systémových kortikosteroidů a případně i další terapii imunosupresiv.¹
- K získání kompletních informací o bezpečnosti léčby prostudujte, prosím, rovněž Souhrn informací o přípravku (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> po zadání názvu přípravku).
- irARs se mohou vyskytnout i několik měsíců po poslední dávce ipilimumabu.¹

Úprava léčby

IMUNITNĚ PODMÍNĚNÁ REAKCE	STUPEŇ ZÁVAŽNOSTI	ÚPRAVA LÉČBY
Gastrointestinální (průjem, kolitída)	Stupeň 1 nebo 2	Pacient může pokračovat v léčbě ipilimumabem. Doporučuje se symptomatická léčba a důkladné monitorování. Pokud se symptomy objeví znovu nebo přetrvávají 5-7 dnů, vysadte plánovanou dávku ipilimumabu a zahajte terapii kortikosteroidy (např. methylprednisolon) v dávce 1 mg/kg perorálně jednou denně. Pokud dojde k ústupu potíží na stupeň 0-1 nebo návratu k výchozímu stavu, lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a zahajte terapii nitrožilními kortikosteroidy (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den). Jakmile jsou symptomy pod kontrolou, zahajte snižování dávky kortikosteroidů založené na klinickém úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.
Hepatotoxicita	Zvýšení hladiny transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 2	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu a sledujte hodnoty jaterních testů až do ústupu. Po zlepšení hodnot jaterních testů lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Zvýšení hladiny transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a zahajte terapii nitrožilními kortikosteroidy (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo jeho ekvivalent). Jakmile jsou symptomy pod kontrolou, zahajte snižování dávky kortikosteroidů založené na klinickém úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.
Kožní (vyrážka, pruritus, DRESS, TEN)	Vyrážka stupně 1 nebo 2 nebo pruritus stupně 1	Pacient může pokračovat v léčbě ipilimumabem. Doporučuje se symptomatická léčba (např. antihistaminika). Pokud symptomy přetrvávají 1 až 2 týdny a nezlepšují se při podávání lokálních kortikosteroidů, zahajte podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednison v dávce 1 mg/kg/den nebo jeho ekvivalent).
	Vyrážka stupně 3 nebo pruritus stupně 2	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu. Pokud se symptomy zlepší na stupeň 1 nebo ustoupí, lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a zahajte terapii vysokými dávkami systémových nitrožilních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo jeho ekvivalent). Jakmile jsou symptomy pod kontrolou, zahajte snižování dávky kortikosteroidů založené na klinickém úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.

Úprava léčby (pokrač.)

IMUNITNĚ PODMÍNĚNÁ REAKCE	STUPEŇ ZÁVAŽNOSTI	ÚPRAVA LÉČBY
Neurologická (syndrom Guillain-Barré, příznaky podobné myasthenia gravis, svalová slabost, senzorická neuropatie)	Neuropatie stupně 2	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu, pokud je pravděpodobná souvislost s ipilimumabem. Pokud symptomy ustoupí do původního stavu, lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Neuropatie stupně 3 nebo 4 (senzorická)	Trvale ukončete podávání, pokud existuje podezření na souvislost s ipilimumabem. Pacienty je nutné léčit podle místních pokynů pro léčbu senzorické neuropatie a je třeba zahájit terapii nitrožilními kortikosteroidy (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den).
	Neuropatie stupně 3 nebo 4 (motorická)	Trvale ukončete podávání ipilimumabu bez ohledu na příčinu.
Endokrinopatie (hypofyzitida, hypopituitarizmus, nedostatečnost nadledvin, hypotyreóza)	Příznaky adrenální krize	Zahajte podávání nitrožilních kortikosteroidů s mineralokortikoidní aktivitou a vyšetřete pacienta na přítomnost sepse nebo infekcí.
	Příznaky adrenální insuficience (ne krize)	Zvažte další vyšetření (zahrnující laboratorní a zobrazovací vyšetření). Zvažte zhodnocení výsledků vyšetření endokrinní funkce před zahájením terapie kortikosteroidy.
	Abnormální zobrazení hypofýzy nebo laboratorní testy endokrinní funkce	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu a zahajte krátkou terapii kortikosteroidy (např. dexamethason 4 mg každých 6 hodin nebo jeho ekvivalent). Je třeba zahájit odpovídající hormonální substituční terapii. Jakmile budou příznaky pod kontrolou, lze zahájit snižování dávky kortikosteroidů na základě klinického úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.
Další irAR (uveitida, eosinofilie, zvýšení hladiny lipázy, glomerulonefritida, iritida, hemolytická anemie, zvýšení hladiny amylázy, multiorgánové selhání, pneumonitida)	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a zahajte terapii vysokými dávkami systémových nitrožilních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den).
	Uveitida, iritida a episkleritida související s ipilimumabem	Zvažte podávání očních kapek s lokálními kortikosteroidy.

Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 4. (NCI-CTCAE v4).

Kdy má být podávání ipilimumabu trvale ukončeno

Trvale ukončete podávání ipilimumabu u pacientů s následujícími nežádoucími účinky:

- Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4.
- Zvýšení hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4.
- Vyrážka stupně 4 (zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo pruritus stupně 3.
- Motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4.
- Imunitně podmíněné reakce stupně ≥ 3 . (Pacienti s endokrinopatií stupně 3 nebo 4, kontrolovanou hormonální substituční léčbou, mohou na této léčbě zůstat.)
- Imunitně podmíněné poruchy oka stupně ≥ 2 , které NEREAGUJÍ na lokální imunosupresivní terapii.
- Těžké reakce na infúzi.

Zvládnutí těchto nežádoucích účinků může vyžadovat také léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů, pokud se prokáže nebo je podezření, že jsou imunitně podmíněné (viz Souhrn informací o přípravku).

Kdy je třeba vysadit dávku ipilimumabu

Vysadte dávku ipilimumabu u pacientů s následujícími irARs:

- Středně těžký průjem nebo kolitida, která buď není kontrolovaná medikamentózně, nebo která přetrvává (5-7 dnů) nebo se vyskytuje opakovaně.
- Zvýšení hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 2.
- Středně závažná až závažná kožní vyrážka stupně 3 nebo rozšířený/intenzivní pruritus.
- Závažné nežádoucí účinky endokrinních žláz, které nejsou adekvátně kontrolovány hormonální substituční terapií nebo imunosupresivní terapií.
- Nevysvětlená motorická neuropatie, svalová slabost nebo senzorická neuropatie stupně 2 (trvajících déle než 4 dny).
- Středně těžké nežádoucí účinky jiné než středně závažné reakce na infúzi.

Informační brožura pro pacienty a Výstražná karta pro pacienta

Je důležité předat Informační brožuru pro pacienty všem pacientům léčeným ipilimumabem jakmile se začnou léčit nebo požádají o nový výtisk. Informační brožuru pro pacienty lze využít i k rozhovoru s pacientem o léčbě ipilimumabem.

Informační brožura pro pacienty pomůže pacientům lépe porozumět jejich léčbě a informuje o tom, co dělat v případě výskytu nežádoucích účinků (například irARs). Navíc **obsahuje Výstražnou kartu pro pacienta s kontaktními údaji ošetřujícího lékaře, kterou má mít pacient neustále při sobě.**

Kontrolní seznam k návštěvě pacienta (první a následující)

PRVNÍ NÁVŠTĚVA

- **Předejte** pacientovi/pacientce Informační brožuru pro pacienty a prodiskutujte s ním/ní léčbu. Vyplňte Výstražnou kartu pro pacienta a informujte jej/ji o tom, že je třeba ji nosit neustále při sobě.
- **Informujte pacienta/pacientku, že v případě výskytu či zhoršení jakékoliv nežádoucí reakce se nemá pokoušet léčit sám/sama pozorované symptomy, a že je třeba neodkladně vyhledat lékařskou pomoc.**
- **Informujte pacienta/pacientku, že může dojít ke zvětšení nádoru, nebo ke vzniku nových nádorových ložisek.**
- **Zkontrolujte** výsledky relevantních laboratorních vyšetření.
- **Zkontrolujte**, zda nejsou přítomny symptomy irARs.

VŠECHNY OSTATNÍ NÁVŠTĚVY

- **Zkontrolujte** výsledky relevantních laboratorních vyšetření.
- **Zkontrolujte**, zda nejsou přítomny symptomy irARs.
- **Připomeňte pacientovi/pacientce, aby se nepokoušel/a sám/sama léčit vlastní symptomy.**
- **Připomeňte pacientovi/pacientce, že v případě výskytu i mírné nežádoucí reakce je třeba Vás neprodleně kontaktovat, neboť některé nežádoucí reakce se mohou rychle zhoršovat, pokud nejsou léčeny.**
- **Připomeňte** pacientovi/pacientce, že včasná diagnostika a odpovídající léčba jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací.

YERVOY™

pro pacienty

s pokročilým
(neresekovatelným nebo metastazujícím)
melanomem

Další informace o přípravku YERVOY™ si můžete vyžádat
na lince lékařských informací na čísle 221 016 173

1. Souhrn údajů o přípravku YERVOY™.