

- 疲倦
- 頭痛
- 心理狀態改變
- 腹痛
- 排便習慣異常
- 低血壓
- 甲狀腺功能檢驗及 /
- 或血清生化或血清生化

患者可能出現與其他病因，如轉移或原有疾病相似之非特異性症狀時。

除非可找出其他病因，否則內分泌系統病變之病徵及症狀應視為免疫性反應。

#### 內分泌

判定內分泌系統病變之嚴重度	治療	追蹤
<b>中度至危及性命</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>功能失調之病徵及／或症狀</li> <li>需要荷爾蒙替代療法或醫療介入之內分泌系統病變</li> <li>需要住院、緊急醫療介入或影響日常生活活動之不良反應（包括腎上腺危象）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>評估內分泌功能</li> <li>考慮腦下垂體放射造影</li> <li>需要時繼續評估</li> <li>有症狀之患者暫停使用益伏® YERVOY®</li> <li>使用相當於1至2 mg / kg / day prednisone 的全身性皮質類固醇</li> <li>開始適當的荷爾蒙替代療法</li> </ul>	<b>症狀緩解</b> 以下情況時重新開始使用益伏® YERVOY® <ul style="list-style-type: none"> <li>患者穩定，症狀緩解或回到基準值</li> <li>患者穩定使用荷爾蒙替代療法（如有適應症）</li> <li>患者使用劑量相當於每天7.5mg prednisone 以下</li> </ul> <b>症狀惡化</b> 暫停使用益伏® YERVOY®直到症狀可以荷爾蒙替代療法控制為止

#### 其他

免疫性不良反應，包括眼部表徵

使用益伏® YERVOY® 之患者曾發生以下臨床顯著之免疫性不良反應

<b>血液與淋巴</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>血液與淋巴</li> </ul> <b>心血管</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>血管病變</li> <li>心肌炎</li> <li>心包膜炎</li> <li>顫動脈炎</li> <li>血管炎</li> </ul>	<b>內分泌</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>自體免疫甲狀腺炎</li> </ul> <b>眼部</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>瞼緣炎</li> <li>結膜炎</li> <li>鞏膜外層炎</li> <li>虹膜炎</li> <li>鞏膜炎</li> <li>葡萄膜炎</li> </ul>	<b>胃腸道</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>胰臟炎</li> </ul> <b>感染</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>腦膜炎</li> </ul> <b>肌肉骨骼</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肌肉骨骼</li> <li>風濕性多發性肌痛症</li> </ul>	<b>腎臟與泌尿道</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>腎炎</li> </ul> <b>呼吸道</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎</li> </ul> <b>皮膚</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>牛皮癬</li> <li>白細胞破碎性血管炎</li> </ul>
--	---	--	---

- 重度免疫性不良反應使用相當於1至2 mg / kg / day prednisone 的全身性皮質類固醇
- 以下情況需永久停用益伏® YERVOY®
  - 臨床顯著或嚴重之免疫性不良反應
  - 無法將皮質類固醇劑量降到相當於每天7.5mg prednisone 以下
  - 無法在注射第一劑藥物後16週內完成整個療程
- 發生葡萄膜炎、虹膜炎或鞏膜外層炎之患者可使用皮質類固醇眼藥水。對局部免疫抑制療法無反應之免疫性眼部疾病時，需永久停用益伏® YERVOY®

### 益伏® YERVOY® 免疫性不良反應治療指引

益伏® YERVOY® (ipilimumab) 適應症為治療無法切除或轉移之黑色素瘤。使用益伏® YERVOY® 會使T細胞活化增生，引起嚴重與致命的免疫性不良反應。可能需要使用皮質類固醇治療。本指引內容包括益伏® YERVOY® 相關不良反應之病徵與症狀，並提供治療指引。

#### 如何使用本指引

請閱讀益伏® YERVOY® 完整仿單，瞭解上述與其他風險之完整說明。

- 所有器官系統都可能受影響，以下內容包括最容易發生免疫性不良反應之身體器官系統（如胃腸道、皮膚）
- 各頁面依器官系統區分，說明相關不良反應之適當處理方式

**警語：免疫性不良反應**

完整警語內容請參閱完整仿單。

益伏® YERVOY® 具有誘發T細胞活化與增生之作用，可能會引發嚴重與致命性免疫媒介不良反應，且此類反應可能會影響任何器官系統；其中最常見嚴重免疫媒介不良反應為小腸結腸炎 (enterocolitis)、肝炎、皮膚炎（包括毒性表皮壞死）、神經病變及內分泌病變。這些免疫媒介反應中大部分均於治療期間產生，少部分則於益伏® YERVOY® 停用數週或數個月後發生。若發生嚴重免疫媒介反應請停用益伏® YERVOY®，並給予高劑量全身性皮質類固醇進行治療。開始治療前及每次用藥前請為患者評估小腸結腸炎、皮膚炎、神經病變及內分泌病變之徵象與症狀，並進行肝功能檢驗及甲狀腺功能檢驗等臨床化學檢驗項目。

免疫性不良反應

<b>胃腸道</b> 病徵與症狀包括 <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 腹瀉</li><li>➢ 腹痛</li><li>➢ 血便或黏液便</li><li>➢ 腸穿孔</li><li>➢ 腹膜症狀</li><li>➢ 腸阻塞</li></ul>	<b>神經</b> 症狀包括 <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 單側或雙側無力</li><li>➢ 感覺改變</li><li>➢ 感覺異常</li></ul>	<b>肝</b> 病徵包括 <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 肝功能檢驗值（如 AST、ALT）與總膽紅素值異常</li></ul>
<b>內分泌</b> 病徵與症狀包括 <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 疲倦</li><li>➢ 頭痛</li><li>➢ 心理狀態改變</li><li>➢ 腹痛</li><li>➢ 排便習慣異常</li><li>➢ 低血壓</li><li>➢ 甲狀腺功能檢驗及／／或血清生化學檢驗異常</li></ul>	<b>皮膚</b> 症狀包括 <ul style="list-style-type: none"><li>➢ 搔癢</li><li>➢ 皮疹</li></ul>	<b>其他不良反應</b> 包括眼部表徵

請參閱各器官系統之相關指引。下方為檢查表。

免疫性不良反應檢查表

- 免疫性不良反應可能影響任何器官系統，但最常見的嚴重免疫性不良反應為小腸結腸炎、肝炎、皮膚炎（包括毒性表皮壞死）、神經病變與內分泌系統病變。
- 大多數免疫性反應發生於治療期間，但少部分會發生在停用益伏

“YERVOY”數週後。

- 早期發現症狀並加以處理非常重要。  
以下檢查表目的是在每次為患者用藥前和追蹤回診時，檢查免疫性不良反應之常見病徵與症狀；此檢查表無法涵蓋所有內容，請參閱完整仿單與本益伏“YERVOY”免疫性不良反應治療指引之內容。

評估並詢問患者是否有以下病徵或症狀

<b>胃腸道</b> 正常排便習慣改變或是與基準點不同（如上週、上次回診） <ul style="list-style-type: none"><li>- 腹瀉</li><li>- 腹痛</li><li>- 有或沒有發燒的血便或黏液便</li><li>- 腹膜症狀，包括腸穿孔</li><li>- 腸阻塞</li></ul>	<b>肝臟</b> 肝功能檢驗值升高 <ul style="list-style-type: none"><li>- AST&gt; 正常值上限（ULN） 2.5 倍</li><li>- ALT&gt;ULN 2.5 倍</li><li>- Total bilirubin &gt; ULN 1.5 倍</li></ul> 註：每次輸注前請先確認檢驗值。	<b>內分泌</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- 疲倦</li><li>- 頭痛</li><li>- 心理狀態改變</li><li>- 腹痛</li><li>- 排便習慣異常</li><li>- 低血壓</li><li>- 甲狀腺功能檢驗及／／或血清生化學檢驗異常</li></ul>
	<b>皮膚</b> 搔癢 皮疹	
	<b>神經</b> 檢測運動與感覺神經病變之症狀 <ul style="list-style-type: none"><li>- 單側或雙側無力</li><li>- 感覺改變</li><li>- 感覺異常</li></ul>	

## 免疫性不良反應檢查表（續）

首次回診	追蹤回診
<ul style="list-style-type: none"><li>進行基準點評估</li><li>確認檢驗值（包括肝功能與甲狀腺功能檢驗）</li><li>告知患者注意症狀與即時通報之重要性</li><li>與患者討論免疫性不良反應檢查表與重點</li><li>給患者一份用藥指導與患者隨身小卡</li><li>告知患者發生免疫性不良反應時就醫之重要性</li><li>告知患者除非主治醫師允許，否則不可使用任何成藥或飲食補充品。告訴患者這些藥物和補充品可能會遮蔽需要特殊治療之潛在嚴重症狀</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>每次輸注前或需要提高頻率時抽血檢驗，包括 AST、ALT、總膽紅素與甲狀腺功能檢驗</li><li>以免疫性症狀檢查表詢問患者</li><li>強調早期發現與立即通報之重要性</li><li>確定患者可描述重要症狀</li><li>告知患者不良反應之通報方式，或非醫院看診時間尋求醫療協助之方法</li><li>提醒患者症狀可能出現在輸注後數週至數個月</li><li>告知患者除非主治醫師允許，否則不可使用任何成藥或飲食補充品。告訴患者這些藥物和補充品可能會遮蔽需要特殊治療之潛在嚴重症狀</li></ul>

### 免疫性不良反應檢查表

- 參考益伏\*YERVOY®免疫性不良反應治療指引與益伏\*YERVOY®完整仿單
- 告知患者一但有新症狀、症狀持續或惡化時，應立即告知主治醫師。
- 通報益伏\*YERVOY®免疫性不良反應請電 0800 666 132

## 胃腸道

### 免疫性小腸結腸炎

- 益伏\*YERVOY®（ipilimumab）會引起嚴重或致命之胃腸道發炎（有腸穿孔的風險），最常見的表徵是腹瀉或腸炎。
- 建議患者排便習慣改變時應立即通報
- 監測患者的胃腸道病徵與症狀
- 發生中度免疫性不良反應時應暫停使用益伏\* YERVOY®，直到症狀緩解至輕度或完全消失為止
- 以下情況需永久停用益伏\*YERVOY®
  - 嚴重或危及生命之小腸結腸炎
  - 無法將皮質類固醇劑量降到相當於每天7.5mg prednisone 以下
  - 無法在注射第一劑藥物後 16 週內完成整個療程
- 可能需要使用皮質類固醇治療

### 胃腸道

#### 病徵與症狀包括

- 腹瀉
- 腹痛
- 有或沒有發燒的血便或黏液便
- 腹膜症狀，包括腸穿孔
- 腸阻塞

患者出現症狀時應排除感染病因，症狀持續或嚴重時應考慮使用內視鏡檢查。除非可找出其他病因，否則小腸結腸炎的病徵及／或症狀應視為免疫性反應。



胃腸道

判定小腸結腸炎之嚴重度	治療	追蹤
中度 <ul style="list-style-type: none"><li>- 每天排便次數比基準點多 4 到 6 次</li><li>- 腹痛</li><li>- 便中有血或黏液</li></ul>	暫停益伏®YERVOY® 給予止瀉藥物並找出病因	症狀緩解 <ul style="list-style-type: none"><li>- 症狀改善至輕度或緩解時，重新開始使用 益伏®YERVOY®</li></ul> 症狀持續 > 1 週 <ul style="list-style-type: none"><li>- 開始使用全身性皮質類固醇 (0.5 mg / kg / day prednisone 或等量藥物)</li><li>- 持續使用皮質類固醇直到症狀改善至輕度或緩解，依適當治療方式漸減類固醇</li><li>- 症狀至少改善至輕度，且類固醇劑量小於等於 7.5 mg prednisone 時，重新開始使用 益伏®YERVOY®</li></ul> 如果症狀惡化為重度，請參閱下表

判定小腸結腸炎之嚴重度	治療	追蹤
嚴重或危及生命 <ul style="list-style-type: none"><li>- 每天排便次數比基準點多7 次以上</li><li>- 與腸穿孔一致的腹膜症狀</li><li>- 腸阻塞</li><li>- 發燒</li></ul>	永久停用YERVOY <ul style="list-style-type: none"><li>- 排除腸穿孔，如有腸穿孔則不可投予皮質類固醇</li><li>- 考慮進行內視鏡檢查</li><li>- 使用相當於1至2 mg / kg / day prednisone的全身性皮質類固醇</li></ul>	症狀緩解 <ul style="list-style-type: none"><li>- 繼續使用類固醇直到症狀緩解至輕度，以 1 個月的時間漸減類固醇劑量</li></ul> 症狀持續 <ul style="list-style-type: none"><li>- 繼續評估患者是否有腸穿孔或腹膜炎的證據</li><li>- 考慮重新進行內視鏡檢查</li><li>- 考慮其他免疫抑制療法</li></ul>

肝臟

免疫性肝炎

- 益伏®YERVOY® ( ipilimumab ) 會引起嚴重或致命之肝臟發炎，最常見的表徵是轉胺酶升高或高膽紅素血症。
- 每次使用益伏® YERVOY®前應監測肝功能（肝臟轉胺酶與膽紅素濃度），並評估肝炎的之病徵與症狀
- 患者天門冬胺酸轉胺酶（AST）或丙胺酸轉胺酶（ALT）濃度中等升高至 >2.5 倍ULN但 ≤5 倍ULN，或總膽紅素中度升高至 >1.5 倍ULN但 ≤3 倍ULN時，則暫停使用益伏®YERVOY®

- 以下情況需永久停用益伏® YERVOY®
  - 嚴重 AST 或 ALT 升高至 > 5 倍ULN
  - 總膽紅素升高至 >3 倍ULN
  - 無法在注射第一劑藥物後 16 週內完成整個療程
- 可能需要使用皮質類固醇治療

## 肝臟

每次使用益伏® YERVOY® 前應評估肝功能

檢驗值異常包括

– 肝功能檢驗（如AST、ALT）及／或總膽紅素升高時，不一定會有臨床症狀

如果患者發生肝毒性，則應排除感染或惡性疾病病因，並提高進行肝功能檢驗頻率直到緩解為止。

除非可找出其他病因，否則肝炎檢驗值異常應視為免疫性反應。

## 肝臟

判定肝炎之嚴重度	治療	追蹤
中度 – AST或ALT >2.5 至 ≤5.0 × ULN 及／或 – 總膽紅素 >1.5至 ≤3.0 × ULN	暫停使用益伏® YERVOY® 排除感染或惡性疾病病因 提高進行肝功能檢驗頻率直到緩解為止	症狀緩解 肝功能檢驗 ≤2.5× ULN或回到基準值，且膽紅素 ≤1.5 × ULN 或回到基準值時，重新開始使用益伏® YERVOY® 症狀持續 若 AST 或 ALT 持續升高至 >5.0× ULN 或總膽紅素 >3.0× ULN 請參閱下表

判定肝炎之嚴重度	治療	追蹤
嚴重或危及生命 – AST 或 ALT >5.0 × ULN 及／或 – 總膽紅素 >3.0 × ULN	永久停用YERVOY – 排除感染或惡性疾病病因 – 提高進行肝功能檢驗頻率直到緩解為止 – 使用相當於1 至 2 mg / kg / day prednisone 的全身性皮質類固醇	症狀緩解 肝功能檢驗有持續改善或回到基準值時，以1個月的時間漸減類固醇劑量 症狀持續 考慮其他免疫抑制療法

## 皮膚

### 免疫性皮膚炎

- 益伏® YERVOY®（ipilimumab）會引起嚴重或致命之皮膚發炎，包括史蒂文斯-強生症候群（SJS）與毒性表皮壞死（TEN）
- 建議患者通報皮膚相關變化
- 監測患者是否有常見之免疫性皮膚炎表徵，包括皮疹與搔癢
- 有中至重度症狀之患者應暫停使用益伏® YERVOY®
- 以下情況需永久停用益伏® YERVOY®
  - 嚴重或危及生命之皮膚炎，例如全身性鱗屑、全層皮膚潰瘍、潰瘍或水泡性皮膚炎、皮膚壞死、SJS或TEN
  - 無法將皮質類固醇劑量降到相當於每天7.5mg prednisone 以下
  - 無法在注射第一劑藥物後 16 週內完成整個療程
- 可能需要使用局部及／或全身性皮質類固醇治療

## 皮膚

病徵與症狀包括

– 搔癢

– 皮疹

除非可找出其他病因，否則皮膚炎之病徵及／或症狀應視為免疫性反應。

### 皮膚

判定皮膚炎之嚴重度	治療	追蹤
中度 非局部性皮疹（瀰漫性，≤50%表皮面積	暫停益伏® YERVOY® 如症狀未於 1 週內改善，給予局部或全身性皮質類固醇	症狀緩解 症狀改善至輕度（局部）或緩解時，且全身性類固醇降至相當於每天 7.5mg prednisone 以下時，重新開始使用益伏® YERVOY®  症狀持續 如果症狀惡化，請參閱下表
嚴重或危及生命 史蒂文斯-強生症候群、毒性表皮壞死，或是併發全層皮膚潰瘍、壞死、水泡或出血性表徵的皮疹	永久停用 YERVOY 使用相當於 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的全身性皮質類固醇	症狀緩解 皮膚炎獲得控制後，以至少 1 個月的時間漸減類固醇劑量

### 神經

#### 免疫性神經病變

- 益伏® YERVOY®（ipilimumab）會引起嚴重或致命之免疫性神經病變，包括感覺與運動神經病變、Guillain-Barré 症候群與重症肌無力
- 建議患者立即通報相關之病徵或症狀，例如肌肉無力或感覺改變
- 監測患者是否有運動與感覺神經病變之病徵或症狀
- 有中度神經病變（不影響日常生活）之患者應暫停使用益伏® YERVOY®
- 以下情況需永久停用益伏® YERVOY®
  - 新發生或惡化之重度感覺或運動神經病變、Guillain-Barré 症候群或重症肌無力
  - 無法在注射第一劑藥物後 16 週內完成整個療程
- 可能需要使用皮質類固醇治療

### 神經

病徵與症狀包括

– 單側或雙側無力

– 感覺改變

– 感覺異常

除非可找出其他病因，否則神經病變之病徵與症狀應視為免疫性反應。

### 神經

判定神經病變之嚴重度	治療	追蹤
中度 中度症狀，臨床判定不影響日常活動（ADL）	暫停益伏® YERVOY® 給予適當醫療介入	症狀緩解 症狀緩解或回到基準點時，重新開始使用益伏® YERVOY® 症狀惡化 如果惡化，請參閱下表

判定神經病變之嚴重度	治療	追蹤
嚴重或危及生命 重度症狀（影響 ADL）或危及生命	永久停用益伏® YERVOY® <ul style="list-style-type: none"><li>– 給予適當醫療介入</li><li>– 考慮使用相當於 1 至 2 mg/kg/day prednisone 的全身性皮質類固醇</li></ul>	

### 內分泌

#### 免疫性內分泌系統病變

- 益伏® YERVOY®（ipilimumab）會引起嚴重或致命之內分泌系統病變，最常見之表徵為腦下垂體功能低下、腎上腺功能不全（包括腎上腺危象）及甲狀腺亢進或甲狀腺低下
- 建議患者應立即通報症狀，例如疲倦、頭痛、心理狀態改變、腹痛、排便習慣異常與低血壓
- 開始治療時、每次給藥前與臨床出現相關病徵與症狀時，應進行甲狀腺功能與臨床生化檢驗監測
- 發生中度免疫性不良反應或任何有症狀之內分泌系統病變時，應暫停使用益伏® YERVOY®直到症狀完全緩解或穩定使用荷爾蒙替代療法為止
- 以下情況需永久停用益伏® YERVOY®
  - 無法將皮質類固醇劑量降到相當於每天 7.5mg prednisone 以下
  - 無法在注射第一劑藥物後 16 週內完成整個療程
- 可能需要使用皮質類固醇治療及／或長期荷爾蒙替代療法

### 內分泌

病徵與症狀包括