



▼ OPDIVO® (nivolumab)

İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi

Hekimler İçin Risk Azaltma Bilgisi

Reçetelendirme Kılavuzu

▼ **Bu ilaç ek izlemeye tabidir.** Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0312 218 30 00, 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Bristol-Myers Squibb İlaç Güvenliliği Bölümüne (e-posta: medinfo.turkey@bms.com; tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildirmeniz gerekmektedir.



Bristol-Myers Squibb

www.bms.com/tr

Bu kılavuz

- Nivolumab alan hastaların tedavisinde rol oynayan hekimlere yönelik hazırlanmıştır.
- Nivolumabın güvenli ve etkili kullanımını sağlamak ve olası immün ilişkili advers reaksiyonların uygun şekilde yönetimi açısından çok önemlidir.
- Nivolumabın reçetelenmesinden ve uygulanmasından önce okunması gerekmektedir.
- Hasta Uyarı Kartı ekte sunulmaktadır. Her bir tedavi küründen önce ve her bir hasta vizitesi sırasında Hasta Uyarı kartının hasta ile beraber gözden geçirilmesi, hastanın yan etkiler hakkında bilgi sahibi olması ve yan etki gelişmesi durumunda bir hekime başvurması gerektiğini anlaması açısından önemlidir.

Hastayı tedavi eden hekimler hastalarına Hasta Uyarı Kartını daima yanlarında taşımalarını ve kendilerine tedavi uygulayan herhangi bir hekime bu kartı göstermelerini tavsiye etmelidir. Ek hasta uyarı kartı talebiniz için aşağıda iletişim bilgileri verilen Bristol-Myers Squibb İstanbul şubesi İlaç Güvenliliği Bölümü ile iletişime geçebilirsiniz.

BMS İstanbul İlaç Güvenliliği Bölümü İletişim Bilgileri:

e-posta: medinfo.turkey@bms.com

Tel: 0 216 282 16 25

Faks: 0 212 286 13 95

Nivolumab Nedir?¹

Nivolumab, programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve onun PD-L1 ve PD-L2 ile etkileşimini bloke eden bir insan immünoglobülin G4 (IgG4) monoklonal antikordur (HuMAb). PD-1 reseptörü T-hücre immün yanıtının kontrolünde rol aldığı gösterilen T-hücre aktivitesinin negatif bir düzenleyicisidir. Antijen sunan hücrelerde eksprese olan ve tümör ve tümörün mikro ortamındaki diğer hücreler tarafından eksprese olabilen PD-L1 ve PD-L2 ligandları ile PD-1'in ile etkileşimi T-hücre proliferasyonunun ve sitokin sekresyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. Nivolumab, PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanmasını bloke etmek yoluyla, anti-tümör yanıtlar da dahil olmak üzere T-hücre yanıtlarını potansiyalize eder.¹

Nivolumab reçetelemeden önce aşağıdakileri kontrol etmelisiniz:

- Elektrolit bozukluklarının, dehidratasyonun, endokrinopatilerin, hipergliseminin belirti ve semptomları ve tiroid fonksiyonunda değişiklikler
- Hastanın etkin maddeye veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine alerjisi olup olmadığı
- Hastanın nivolumab tedavisinden önce sistemik kortikosteroid ve diğer immünsupresan kullanıp kullanmadığı
- Karaciğer fonksiyon testleri - Nivolumab, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (toplam bilirubin > 3 × ULN ve herhangi bir AST) araştırılmamıştır ve dikkatle uygulanmalıdır.
- Hastanın araç veya makine kullanacak olup olmadığı
- Hastanın hamile olup olmadığı veya hamile kalmayı düşünüp düşünmediği veya bebeğini emzirip emzirmedeği
- Hastanın özel dikkat gerektiren özel bir popülasyon grubunda olup olmadığı, ki buna verilerin¹ sınırlı veya olmadığı durumlar da dahil olmak üzere, dikkatle değerlendirilmelidir.

Önemli Bilgilerin Özeti

- Nivolumab, immün ilişkili advers reaksiyonları artırır, bunlar arasında pnömonit, kolit, hepatit, nefrit, renal yetmezlik, endokrinopatiler, cilt reaksiyonları ve diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar (detaylar için sonraki sayfalara bakınız) ile allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin (HKKN) potansiyel komplikasyonları yer almaktadır. Bu immün ilişkili advers reaksiyonlar son nivolumab dozundan birkaç ay sonra ortaya çıkabilir.
- Yaşamı tehdit eden komplikasyonları en aza indirmek için advers olayların tanısının erken konulması ve uygun şekilde yönetilmesi çok önemlidir.

- Şüpheli advers reaksiyonlar enfeksiyöz ve diğer alternatif etiyojilerin dışlanabilmesi açısından vakit kaybetmeden değerlendirilmelidir.
- İmmün ilişkili advers reaksiyonun şiddetine dayanarak, tedaviye ara verilmeli veya tedavi bırakılmalıdır ve sistemik kortikosteroid tedavisi gerekebilir. İyileşmeyle beraber, azaltılarak verilen kortikosteroid tedavisi sonrası tedaviye yeniden başlanabilir¹, yeniden ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili advers reaksiyon durumunda tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.¹
- Hastalar ve onların bakımına destek veren kişiler immün ilişkili advers reaksiyonların semptomları hakkında ve bunların tedavi eden hekime derhal bildirilmesinin önemli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaya herhangi bir vizite sırasında Hasta Uyarı Kartı verilmelidir, bu kart riskler hakkındaki görüşmeyi destekleyebilir.
- Hastalara, Hasta Uyarı Kartını daima yanlarında taşımaları ve ve kendilerine tedavi uygulayan tüm hekimlere bu kartı göstermeleri tavsiye edilmelidir.

Erken Tanı ve Uygun Tedavi Yönetimi

- Advers olayların hızlı farkına varılması ve uygun şekilde tedavi edilmeleri yaşamı tehdit eden komplikasyonları en aza indirmek açısından çok önemlidir.¹
- İlave immunosupresif terapi ile beraber veya ayrı olarak kortikosteroid tedavisi (veya endokrinopatiler için hormon replasman tedavisi) şiddetli immün ilişkili advers reaksiyonların yönetimi için gerekli olabilir. Bir advers reaksiyonu tedavi etmek için kortikosteroid ile immünsupresyon yapıldıysa, iyileşme olması durumunda en az bir aylık bir azaltma dönemi başlanmalıdır¹, tedaviyi hızlı sonlandırma advers reaksiyonun kötüleşmesine veya yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir. Kortikosteroid kullanımına rağmen kötüleşme görülen veya iyileşme görülmeyen hastalarda kortikosteroid dışında bir immünsüpresif tedavi eklenmelidir. Hasta, immünsüpresif kortikosteroid dozlarını ya da diğer immünsüpresif tedavileri alırken nivolumab tedavisi yeniden başlatılmamalıdır. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır.¹
- Atipik yanıtlar (diğer bir deyişle, tümör boyutunda başlangıçta geçici artış veya ilk birkaç ay içerisinde küçük yeni lezyonlar ardından tümörün küçülmesi) gözlenmiştir. Hastalık progresyonu doğrulanana kadar, hastalık progresyonuna ilişkin ilk kanıtlar ile klinik açıdan stabil hastalar için nivolumab ile tedaviye devam edilmesi önerilir.¹

- Nivolumab tedavisi sırasında veya tedaviden sonraki herhangi bir zamanda bir advers reaksiyon meydana gelebileceğinden, hastalar sürekli olarak izlenmelidir (son dozu takiben en az 5 ay).
- Lütfen tedavi ile ilgili bilgilendirmeler için Opdivo Kısa Ürün Bilgisine bakınız.
- Türkiye Farmakovijilans mevzuatı doğrultusunda herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Sağlık Bakanlığı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne raporlayınız.

TÜFAM iletişim bilgileri:

www.titck.gov.tr

e-posta: tufam@titck.gov.tr

Tel: 0 312 218 30 00, 0 800 314 00 08

Faks: 0 312 218 35 99

Aşağıdaki tablolarda özetlenen tedavi modifikasyonlarına ek olarak, nivolumab ile tedavi aşağıdaki durumlarda tamamen bırakılmalıdır¹:

- Herhangi bir Grade 4 immün ilişkili advers reaksiyon
- Herhangi bir tekrarlayan Grade 3 immün ilişkili advers reaksiyon
- Grade 3 immün ilişkili advers reaksiyonun ilk başlangıcında: pnömoni, aspartat aminotransferaz (AST) /alanin aminotransferaz (ALT) / bilirubin yükselmesi, adrenal yetmezlik veya miyokardit
- Tedavi modifikasyonuna rağmen devam eden Grade 2 veya 3 immün ilişkili advers reaksiyon
- Kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizona veya eşdeğeri doza azaltılmaması

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar ve tedavi modifikasyonları

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu	
Nefrit ve Renal Fonksiyon Bozukluğu (serum kreatinin düzeyinin asemptomatik artışı)	Grade 2 veya 3 serum kreatinin artışı	Tedaviye ara verilir. 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid başlanır. İyileşmeyle beraber, kortikosteroid azaltılarak kesildikten sonra tedaviye yeniden başlanabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme yaşanır veya iyileşme olmazsa, kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozuna arttırılmalıdır ve tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.	
	Grade 4 serum kreatinin artışı	Tedavi tamamen bırakılır. 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlere başlanır.	
Endokrinopatiler (sekonder adrenokortikal yetersizlik dahil hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, hipopitüitarizm, diyabet, diyabetik ketoasidoz dahil hipofizit)	Grade 2 veya 3 hipotiroidizm	Tedaviye ara verilir.	Gereken şekilde tiroid hormon replasmanı başlatılır. Uygun hormon replasmanının kullanılmasını sağlamak için tiroid fonksiyonunun takibine devam edilmelidir.
	Grade 4 hipotiroidizm	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.	
	Grade 2 veya 3 hipertiroidizm	Tedaviye ara verilir.	Gereken şekilde antitiroid ilaçlarına başlanır. Tiroidin akut inflamasyonundan şüphelenilirse, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid başlanması düşünülmelidir. İyileşme gösterilmesi üzerine (Grade 2 veya 3 olaylarda), kortikosteroidlerin azaltılarak sonlandırılmasının ardından gerekirse tedaviye yeniden başlanabilir.
	Grade 4 hipertiroidizm	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.	
	Grade 2 adrenal yetmezlik	Tedaviye ara verilir.	Gereken şekilde fizyolojik kortikosteroid replasmanına başlanmalıdır. Uygun kortikosteroid replasmanının kullanılmasını sağlamak için adrenal fonksiyonu ve hormon düzeylerinin takibine devam edilmelidir.
	Grade 3 veya 4 adrenal yetmezlik	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.	
	Grade 2 veya 3 hipofizit	Tedaviye ara verilir.	Gereken şekilde hormon replasmanı başlatılır. Hipofiz bezinin akut inflamasyonundan şüphelenilirse, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid başlanması düşünülmelidir. İyileşme gösterilmesi üzerine (Derece 2 veya 3 olaylarda), kortikosteroidlerin azaltılarak sonlandırılmasının ardından gerekirse tedaviye yeniden başlanabilir. Uygun hormon replasmanının kullanılmasını sağlamak için hipofiz bezi ve hormon düzeylerinin takibine devam edilmelidir.
	Grade 4 hipofizit	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.	
	Grade 3 diyabet	Tedaviye ara verilir.	Gereken şekilde insulin replasmanı başlatılır. Uygun insulin replasmanının kullanılmasını sağlamak için kan şekerinin takibine devam edilmelidir.
	Grade 4 diyabet	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.	

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar ve tedavi modifikasyonları

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu
Pnömonit (fokal buzlu cam opasiteleri veya yamalı infiltratlar gibi radyografik değişiklikler, dispne, hipoksi)	Grade 2 pnömonit	Tedaviye ara verilir. 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlere başlanır. İyileşmeyle beraber, kortikosteroid azaltılarak kesildikten sonra tedaviye yeniden başlanabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme yaşanır veya iyileşme olmazsa, kortikosteroid dozu 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozuna artırılmalıdır ve tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
	Grade 3 veya 4 pnömonit	Tedavi tamamen bırakılır. 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlere başlanır.
Kolit (diyare, karın ağrısı, dışkıda mukus veya kan)	Grade 2 diyare veya kolit	Tedaviye ara verilir. Devam ederse, 0.5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlerle yönetilir. İyileşmeyle beraber, kortikosteroid azaltılarak kesildikten sonra gerekirse tedaviye yeniden başlanabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme yaşanır veya iyileşme olmazsa, kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozuna artırılmalıdır ve tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
	Grade 3 diyare veya kolit	Tedaviye ara verilir. 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlere başlanır. İyileşmeyle beraber, kortikosteroid azaltılarak kesildikten sonra nivolumab monoterapisine yeniden başlanabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme yaşanır veya iyileşme olmazsa, nivolumab monoterapisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
	Grade 4 diyare veya kolit	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır. 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid başlanır.
Hepatit (transaminaz veya total bilirubin artışı)	Başlangıçta normal AST/ALT/bilirubin düzeyi olan hastalar için:	
	Grade 2 transaminaz veya total bilirubin düzeyinde artış	Tedaviye ara verilir. Laboratuvar değerlerinde yükselmelerin devam etmesi, 0.5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlerle yönetilmelidir. İyileşmeyle beraber, kortikosteroid azaltılarak kesildikten sonra gerekirse tedaviye yeniden başlanabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme yaşanır veya iyileşme olmazsa, kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozuna artırılmalı ve tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
	Grade 3 veya 4 transaminaz veya total bilirubin düzeyinde	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır. 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid başlanır.
Cilt (döküntü, kaşıntı, Stevens-Johnson Sendromu [SJS], toksik epidermal nekroliz [TEN])	Grade 3 döküntü	Semptomlar ortadan kalkana kadar tedaviye ara verilir. Şiddetli döküntü 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda yüksek-dozlu kortikosteroidlerle yönetilmelidir.
	Grade 4 döküntü	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılır. Şiddetli döküntü 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda yüksek-dozlu kortikosteroidlerle yönetilmelidir.
	Stevens-Johnson Sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	SJS veya TEN'den şüpheleniliyorsa, tedaviye ara verilir ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzman bir birime yönlendirilir. Hastada SJS veya TEN doğrulanırsa, tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.

NCI CTCAE v.4'e göre Grade tanımlaması

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	
Prnömonit	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Semptomatik; tıbbi müdahale gerektirir; enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi (ADL) kısıtlanır	Şiddetli semptomlar; kişisel bakım ADL kısıtlanır; oksijen gerektirir	Yaşamı tehdit eden solunum sıkıntısı; acil müdahale gerektirir (örn., trakeostomi veya entübasyon)	Ölüm
Kolit	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Karın ağrısı; dışkıda mukus veya kan	Şiddetli karın ağrısı; bağırsak alışkanlıklarında değişiklik; tıbbi müdahale gerektirir; peritoneal bulgular	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hepatobilyer bozukluklar	Asemptomatik veya hafif semptomlar; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Orta şiddette; minimum, lokal veya invazif olmayan müdahale gerektirir; yaşa uygun olarak enstrümental ADL kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlı ancak acil olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya hastaneye yatışta uzama belirtilmiştir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL kısıtlanır	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölüm
ALT/AST artışı	> ULN-3.0 x ULN	> 3.0-5.0 x ULN	> 5.0-20.0 x ULN	> 20.0 x ULN	
Bilirubin artışı	> ULN-1.5 x ULN	> 1.5-3.0 x ULN	> 3.0-10.0 x ULN	> 10.0 x ULN	
Stevens-Johnson sendromu			Vücut Yüzey Alanının >%10'unu kaplayan, ilişkili semptomlarla (örn. eritem, purpura, epidermal ayrılma ve mukus membran ayrılması) birlikte deri döküntüsü	Vücut Yüzey Alanının >%10-30'unu kaplayan, ilişkili semptomlarla (örn. eritem, purpura, epidermal ayrılma ve mukus membran ayrılması) birlikte deri döküntüsü	Ölüm
Akneiform döküntü	Vücut Yüzey Alanının <%10'unu kaplayan, kaşıntı veya hassasiyet semptomları ile ilişkilendirilebilir olan veya olmayan papüller ve/veya püstüller	Vücut Yüzey Alanının %10 - %30'unu kaplayan, kaşıntı veya hassasiyet semptomları ile ilişkilendirilebilir olan veya olmayan papüller ve/veya püstüller; psikosozyal etki ile ilişkili; enstrümental ADL kısıtlanır	Vücut Yüzey Alanının >%30'unu kaplayan, kaşıntı veya hassasiyet semptomları ile ilişkilendirilebilir olan veya olmayan papüller ve/veya püstüller; kendine bakım ADL kısıtlanır; lokal süperenfeksiyon ile ilişkili oral antibiyotik kullanımı gerektirir	Vücut Yüzey Alanının herhangi bir yüzdesini kaplayan, kaşıntı veya hassasiyet semptomları ile ilişkilendirilebilir olan veya olmayan ve kapsamlı süperenfeksiyon ile ilişkili IV antibiyotik kullanımı gerektiren papüller ve/veya püstüller; yaşamı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
Toksik Epidermal Nekroliz			İlişkilendirilen semptomlarla (örn., eritem, purpura veya epidermal ayrılma) birlikte Vücut Yüzey Alanının \geq %30'unu kaplayan cilt soyulması	İlişkilendirilen semptomlarla (örn., eritem, purpura veya epidermal ayrılma) birlikte Vücut Yüzey Alanının \geq %30'unu kaplayan cilt soyulması	Ölüm

NCI CTCAE v.4'e göre Grade tanımlaması

	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Kreatinin artışı	> 1-1.5 x başlangıç; > ULN-1.5 x ULN	> 1.5-3.0 x başlangıç; > 1.5-3.0 x ULN	> 3.0 başlangıç; > 3.0-6.0 x ULN	> 6.0 x ULN	
Renal ve üriner bozukluklar	Asemptomatik veya hafif semptomlar; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Orta şiddette; lokal veya invazif müdahale gerektirir; enstrümental ADL kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlı ancak acil olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya hastaneye yatışta uzama belirtilmiştir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL kısıtlanır	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölümler
Hipertiroidizm	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Semptomatik; tiroid supresyon terapisi gerektirir; enstrümental ADL kısıtlanır	Şiddetli semptomlar; kişisel bakım ADL kısıtlanır; hastaneye yatış belirtilmiştir	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölümler
Hipotiroidizm	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Semptomatik; tiroid replasmanı gerektirir; enstrümental ADL kısıtlanır	Şiddetli semptomlar; kendine bakım günlük yaşam aktiviteleri sınırlıdır; hastaneye yatış gerektirir	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölümler
Hipofizit (genel endokrin bozuklukları)	Asemptomatik veya hafif semptomlar; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Orta şiddette; minimum, lokal veya invazif olmayan müdahale gerektirir; yaşa uygun olarak enstrümental ADL kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlı ancak acil olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya hastaneye yatışta uzama belirtilmiştir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL kısıtlanır	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölümler
Adrenal yetmezlik	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Orta şiddette semptomlar; tıbbi müdahale gerektirir	Şiddetli semptomlar; hastaneye yatış gerektirir	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölümler
Diabetes mellitus (hiperglisemi)	Açlık glukoz değeri > ULN-160 mg/dL; Açlık glukoz değeri > ULN-8.9 mmol/L	Açlık glukoz değeri > 160-250 mg/dL; Açlık glukoz değeri > 8.9 -13.9 mmol/L	> 250-500 mg/dL; > 13.9-27.8 mmol/L; hastaneye yatış gerektirir	> 500 mg/dL; > 27.8 mmol/L; yaşamı tehdit eden sonuçlar	Ölümler
Asidoz	pH < normal, ancak \geq 7.3		pH < 7.3	Yaşamı tehdit eden sonuçlar	Ölümler

Diğer İmmün İlişkili Advers Reaksiyonlar

Aşağıda belirtilen immün ilişkili advers reaksiyonlar, doz ve tümör tipleri boyunca klinik araştırmalarda nivolumab monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında raporlanmıştır¹:

- Pankreatit
 - Üveit
 - Demiyelinizasyon
 - Otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezisi dahil)
 - Guillain Barré sendromu
 - Miyastenik sendrom
 - Ensefalit
 - Gastrit
 - Sarkoidoz
 - Duodenit
- Nivolumab ile, bazıları ölümcül sonuca sahip nadir miyotoksisite olguları (miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz) raporlanmıştır. Eğer hastada miyotoksisite belirti ve semptomları geliştirse, yakın takip uygulanmalıdır ve hasta gecikme olmadan değerlendirme ve tedavi için bir uzmana sevk edilmelidir. Miyotoksisite şiddetine dayanılarak, nivolumab tedavisi durdurulmalıdır ve uygun tedavi oluşturulmalıdır.
 - Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu olguları raporlanmıştır.
 - Pazarlama sonrası düzende PD-1/PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda solid organ nakli reddi raporlanmıştır. Nivolumab tedavisi solid organ nakli uygulananlarda red riskini arttırabilir. Bu hastalarda Nivolumab tedavisinin faydası ile olası organ red riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Nakil Öncesi veya Sonrası Nivolumab Uygulandığında Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Potansiyel Komplikasyon Riski

- Geçmişte allojeneik hematopoietik kök hücre nakli uygulanmış ve ardından PD-1/PD-L1 inhibitörleri ile tedavi görmüş hastalarda pazarlama sonrası bazıları ölüm ile sonuçlanan, hızlı başlangıçlı ve şiddetli greft-versus-host hastalığı (GVHD) bildirilmiştir. Bu hastalarda Nivolumab tedavisinin faydası olası riske karşı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Allojeneik hematopoietik kök hücre naklinden önce uygulanan nivolumab dahil PD-1/PD-L1 inhibitörleri, GVHD dahil olmak üzere nakille ilgili komplikasyonların riskinde artışla ilişkilendirilebilir. Klinik çalışmalarda ölümlü sonuçlanan olgular raporlanmıştır. Hastalar nakille ilgili komplikasyonlara ait erken kanıtlar için yakından izlenmelidir. Allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin potansiyel faydaları ve nakille ilgili olası komplikasyon riski artışı olgu bazında dikkatli şekilde ele alınmalıdır.

Diğer advers reaksiyonlar

Advers reaksiyon	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu
İnfüzyon reaksiyonları	Hafif veya orta şiddette infüzyon reaksiyonu	Nivolumab uygulaması yakından izlenir ve infüzyon reaksiyonlarının profilaksisi için lokal tedavi kılavuzu uyarınca ön ilaç tedavisi kullanılır.
	Şiddetli veya yaşamı tehdit eden infüzyon reaksiyonu	Nivolumab infüzyonu durdurulmalıdır ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.


Hasta Uyarı Kartı

- Hasta Uyarı Kartının nivolumab uygulanan hastalara ilk seferde ve her vizitede verilmesi önemlidir. Hasta Uyarı Kartını tedaviyi ve ilgili riskleri tartışmak için kullanabilirsiniz.
- Bu eğitim materyali hastaların tedavilerini ve advers reaksiyon yaşadıklarında nasıl davranmaları gerektiğini anlamalarına yardımcı olmak üzere tasarlanmıştır. Hasta Uyarı Kartındaki iletişim bilgilerinizi doldurmanız ve hastaya her zaman yanında bulundurmasını tavsiye etmelisiniz.

▼ OPDIVO®
(nivolumab)

Hasta Bilgilendirme
Kılavuzu

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminize, eczacınıza veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.tttck.gov.tr sitesinde yer alan «İlaç Yan Etki Bildirimi» ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne ve/veya Bristol-Myers Squibb İlaç Güvenliği Bölümüne (e-posta: medinfo.turkey@bms.com; tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildiriniz.

 Bristol-Myers Squibb
www.bms.com/tr

▼ OPDIVO®
(nivolumab)

Hasta
Uyarı Kartı

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminize, eczacınıza veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.tttck.gov.tr sitesinde yer alan «İlaç Yan Etki Bildirimi» ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne ve/veya Bristol-Myers Squibb İlaç Güvenliği Bölümüne (e-posta: medinfo.turkey@bms.com; tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildiriniz.

 Bristol-Myers Squibb
www.bms.com/tr

Hasta Ziyaretlerinde Hekim İçin Kontrol Listesi (İlk veya Takip Eden)

İLK ZİYARET

- Hastaya tedaviyi anlatınız, Hasta Uyarı Kartını doldurunuz ve hastaya her zaman yanında bulundurmasını tavsiye ediniz
- Hastaya, herhangi bir advers reaksiyon olması veya advers reaksiyonun kötüleşmesi durumunda semptomlarını kendi tedavi etmemesini ve tıbbi yardım almasını söyleyiniz
- Hastayı mevcut tümörlerinde büyüme yaşayabileceği veya yeni tümörler gelişebileceği ve bunun tedavinin etkisiz olduğu anlamına gelmediği konusunda bilgilendiriniz
- Uygun kontrolü yapınız (bkz. bu kılavuzun 2. sayfası ve *OPDIVO® Kısa Ürün Bilgisi*)
- *OPDIVO® Kısa Ürün Bilgisi* içerisinde Uyarılar ve Önlemler veya Kontrendikasyonlar bölümlerinde bulunan belirti ve semptomları kontrol ediniz

TAKİP EDEN HERHANGİ BİR ZİYARET

- Uygun kontrolü yapınız (bkz. bu kılavuzun 2. sayfası ve *OPDIVO® Kısa Ürün Bilgisi*)
- Hastaya semptomlarını kendi tedavi etmemesi gerektiğini hatırlatınız
- Hastaya hafif derecede bile olsa, herhangi bir advers reaksiyon yaşamaması durumunda hemen sizinle irtibata geçmesi gerektiğini hatırlatınız
- Hastaya advers reaksiyonların şiddetinin ve onlarla ilişkili komplikasyonların en aza indirilebilmesi için erken tanının ve uygun yönetimin çok önemli olduğunu hatırlatınız

▼ *OPDIVO®* hakkında daha fazla bilgi için lütfen www.bms.com/tr adresini ziyaret edin veya 0216 282 16 25 numaralı telefon ve/veya medinfo.turkey@bms.com e-posta adresi aracılığıyla Bristol-Myers Squibb Medikal Bilgi Departmanı ile irtibata geçiniz.

Referans:

1. ▼ *OPDIVO®* Kısa Ürün Bilgisi.

▼ **Bu ilaç ek izlemeye tabidir.** Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0312 218 30 00, 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Bristol-Myers Squibb İlaç Güvenliliği Bölümüne (e-posta: medinfo.turkey@bms.com; tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildirmeniz gerekmektedir.



Bristol-Myers Squibb

www.bms.com/tr