



▼ YERVOY® (ipilimumab)

Hekimler için Risk Azaltma Bilgisi

Reçetelendirme Kılavuzu

▼ **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: 0 312 218 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.

Bu kılavuz

- İpilimumab tek başına (monoterapi) veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab almakta olan hastaların tedavisinde rol oynayan hekimler için hazırlanmıştır.
- İpilimumabın güvenli ve etkili kullanımının sağlanması ve immün ilişkili advers reaksiyonların uygun şekilde tedavi edilmesi açısından çok önemlidir.
- İpilimumabın reçetelenmesinden ve uygulanmasından önce, Kısa Ürün Bilgisi ile birlikte okunması gerekmektedir.
- Yan etkileri fark etmelerine yardımcı olmak ve herhangi bir yan etki yaşamaları durumunda derhal bir sağlık mesleği mensubu ile bağlantı kurmalarının önemi konusundaki bilinci arttırmak amacıyla her bir tedavi küründen önce hastalarla incelenmesi gereken bir Hasta Uyarı Kartı ve bir Hasta Bilgilendirme Kılavuzu içerir.

İpilimumab nedir?¹

İpilimumab, CTLA-4 T hücresi aktivasyonunun önemli bir regülatörüdür. YERVOY, CTLA-4 yolağıyla indüklenen T hücresi inhibe edici sinyalleri bloke eden bir CTLA-4 immün kontrol noktası inhibitörüdür ve tümör hücrelerine karşı doğrudan bir T hücresi immün saldırısına geçmek için harekete geçen reaktif T efektör (Teff) hücrelerin sayısını arttırmaktadır. CTLA-4 blokajı, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) işlevini de azaltabilir ve bu durum bir anti-tümör immün yanıtına katkıda bulunabilir. YERVOY tümör bölgesindeki düzenleyici T hücrelerini seçici olarak tüketebilir ve bu da Tümör içi (Teff / Treg) oranının artmasına yol açarak tümör hücrelerinin ölümünü tetikleyebilir.¹

Hasta ziyaretlerinde hekim için Kontrol Listesi (ilk veya takip eden)

İLK ZİYARET

- İpilimumab reçetelemeden veya uygulamadan önce aşağıdakileri kontrol ediniz:
 - karaciğer fonksiyon testleri (KCFT'ler)
 - tiroid fonksiyon testleri (TFT'ler)
 - tüm immün ilişkili advers reaksiyon belirtileri veya semptomları
 - hastanın hamilelik durumu veya hamile kalma planı ya da emzirme durumu
- Daha önce yaşanmış klinik sorunlar açısından **kontrol gerçekleştirilir.**
- Hastaya allojenik kök hücre nakli uygulanmış olup olmadığı **kontrol edilir.**
- Hasta Bilgilendirme Kılavuzu **verilir** ve tedavi hasta ile birlikte ele alınır. Hasta Uyarı Kartı doldurulur ve hasta bu kartı her zaman yanında taşıması konusunda bilgilendirilir.

- Hasta, bazı semptomlar tedavi edilmediği takdirde hızla kötüleşebileceğinden, herhangi bir advers reaksiyon ortaya çıktığı veya kötüleştiği takdirde, söz konusu semptom hafif bile olsa, kendi kendilerine tedavi uygulamaya çalışmaması ve derhal tıbbi tedavi almak üzere başvurması yönünde bilgilendirilir.
- Hasta, tedavi sırasında mevcut tümörlerinde büyüme yaşayabileceği veya yeni tümörler ortaya çıkabileceği ve bunun tedavinin etkisiz olduğu anlamına gelmediği konusunda bilgilendirilmelidir.
- İlave bağışıklık aktivasyonunun potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olduğu şiddetli aktif otoimmün hastalığa sahip hastalarda ipilimumab kullanımından kaçınılmalıdır.

TAKİP EDEN TÜM ZİYARETLER

- KCFT ve TFT'leri dahil, ilgili laboratuvar testleri **kontrol edilir.**
- İmmün ilişkili advers reaksiyon belirti ve semptomları **kontrol edilir.**
- Hastalara semptomları için kendi kendilerine tedavi uygulamamaları gerektiği **hatırlatılır.**
- Hastalara bir advers reaksiyon yaşamaları durumunda derhal sizinle bağlantı kurmaları gerektiği **hatırlatılır.**
- Hastaya yaşamı tehdit edici komplikasyonların en aza indirilmesi açısından erken tanı ve uygun tedavinin çok önemli olduğu **hatırlatılır.**

Önemli Bilgilerin Özeti

- İpilimumab gastrointestinal kanal, karaciğer, deri, sinir sistemi, endokrinolojik sistem, gözler gibi çeşitli organları ve başka organları tutabilen immün ilişkili advers reaksiyon riskini artırır.
- Bu immün ilişkili advers reaksiyonlar, ipilimumabın son dozundan birkaç ay sonra ortaya çıkabilir ve bu nedenle hastanın daha uzun süre izlenmesi gereklidir.
- Olası yaşamı tehdit edici komplikasyonların en aza indirilmesi için immün ilişkili advers reaksiyonların erken teşhisi ve uygun tedavisi çok önemlidir.
- Şüpheli advers reaksiyonlar, enfeksiyöz ve alternatif etiyolojilerin dışlanması için derhal değerlendirilmelidir.
- Semptomların şiddetine bağlı şekilde, ipilimumab dozuna ara verilebilir veya sonlandırılabilir ve sistemik yüksek dozlu kortikosteroid tedavisi veya başka immünosupresanlarla tedavi gerekli olabilir.
- Hastalar bu immün ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin semptomlar ve bunların tedavilerini uygulayan doktora derhal bildirilmesinin önemi hakkında bilgilendirilmelidir. Bu nedenle bir Hasta Bilgilendirme Kılavuzu ve bir Hasta Uyarı Kartı hazırlanmıştır ve hastaya bunları her zaman yanında taşıması belirtilmelidir.

İmmün İlişkili Advers Reaksiyonlar

İpilimumab ile ortaya çıkabilecek İmmün İlişkili Advers Reaksiyonlar aşağıdakileri içermektedir:

- İlerleyerek kanamaya ve bağırsak perforasyonuna yol açabilen **gastrointestinal immün ilişkili advers reaksiyonlar** (ör: diyare, kolit).
- Karaciğer yetmezliğine yol açabilen **hepatik immün ilişkili advers reaksiyonlar** (ör: hepatit).
- İlerleyerek şiddetli deri reaksiyonuna sebep olabilen **deri immün ilişkili advers reaksiyonlar** (ör: toksik epidermal nekroliz [TEN], eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu [DRESS]).
- Motor veya duyuşal nöropatiye yol açabilen **nörolojik immün ilişkili advers reaksiyonlar**.
- Hipofiz, adrenal veya tiroid bezlerini tutan ve işlevlerini etkileyebilen **endokrinopatiler**.
- **Diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar**, örneğin üveit, eozinofili, lipaz artışı, glomerülonefrit. Ek olarak, ipilimumab + gp100 peptit aşısı ile tedavi uygulanan hastalarda iritis, hemolitik anemi, amilaz yükselmeleri, çoklu organ yetmezliği ve pnömonit bildirilmiştir. Pazarlama sonrasında Vogt-Kayanagi-Harada (VKH) sendromu vakaları bildirilmiştir.
- Pazarlama sonrasında, daha önce allojenik kök hücre nakli yapılmış olan hastalarda bazıları ölümcül olan şiddetli **greft-versus-host hastalığı** (GVHD) vakaları bildirilmiştir.
- **Şiddetli infüzyon reaksiyonları**.

Erken Tanı ve Uygun Tedavi Yönetimi

- Advers olayların hızlı şekilde tanınması ve uygun tedavi, yaşamı tehdit edici komplikasyonların en aza indirilmesi açısından çok önemlidir. Şiddetli immün ilişkili advers reaksiyonların tedavisi için ilave immünosupresif tedaviyle birlikte veya tek başına sistemik yüksek dozlu kortikosteroidler gerekli olabilir.
- İmmün ilişkili advers reaksiyonlar ipilimumabın son dozunu takip eden birkaç ay süresince ortaya çıkabilir.
- Derece 2 veya üzeri immün ilişkili advers reaksiyonlar için advers reaksiyonun yönetimi konusunda erkenden ilgili uzmandan (örneğin kolit için bir gastroenterologdan) bilgi alınız.
- Tedaviyle ilgili kılavuz için lütfen Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz ve şüphelenilen her türlü advers reaksiyonları, Sağlık Bakanlığı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne veya Bristol Myers Squibb'e raporlayınız.

TÜFAM iletişim bilgileri:

e-posta: tufam@titck.gov.tr
tel: 0 312 218 30 00, 0 800 314 00 08
faks: 0 312 218 35 99
www.titck.gov.tr

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

NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı²

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
Pnömonit	Aseptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Semptomatiktir; tıbbi müdahale gerektirir; enstrümental günlük yaşam aktiviteleri (ADL) kısıtlanır	Şiddetli semptomlar görülür; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır; oksijen gereklidir	Yaşamı tehdit edici solunum bozukluğu söz konusudur; acil müdahale gerektirir (örneğin trakeotomi veya entübasyon)	Ölüm
Kolit	Aseptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Karın ağrısı; dışkıda mukus veya kan	Şiddetli karın ağrısı; bağırsak hareketlerinde değişiklik; medikal müdahale gerektirir; peritoneal bulgular	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Diyare	Başlangıca göre günde <4 dışkı artışı; başlangıca kıyasla ostomi çıkışında hafif artışı	Başlangıca göre günde 4-6 dışkı artışı; başlangıç değerine kıyasla ostomi çıkışında orta derecede artışı; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Başlangıca göre günde > = 7 dışkı artışı; incontinans; hastaneye yatış gerektirir; başlangıca göre ostomi çıkışında ciddi artışı; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hepatobilyer bozukluklar	Aseptomatiktir veya hafif semptomlar mevcuttur; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta; minimal, lokal veya non-invaziv müdahale gerektirir; yaşa uygun enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlıdır fakat direkt olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya halihazırda devam eden yatışın uzamasını gerektirir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hepatik Yetmezlik	-	-	Asteriksiz, hafif ensefalopati, kişisel bakım ADL kısıtlanır.	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur, orta ila şiddetli ensefalopati, koma	Ölüm
ALT/AST artışı	> ULN-3,0 xULN	> 3,0-5,0 x ULN ile asemptomatik; > 3 x ULN ile kötüleşen yorgunluk görünümü, bulantı, kusma, sağ üst kadrın ağrısı veya hassasiyet, ateş, döküntü veya eozinofili	> 5,0-20,0 x ULN; 2 hafta için > 5 x ULN	> 20,0 x ULN	-
Bilirubin artışı	> ULN-1,5 xULN	> 1,5-3,0 x ULN	> 3,0-10,0 x ULN	> 10,0 x ULN	-
Serum Lipaz artışı	>ULN - 1,5 x ULN	>1,5 - 2,0 x ULN >2,0-5,0 x ULN; Eğer asemptomatikse	>2,0 - 5,0 x ULN >5,0 x ULN; Eğer asemptomatikse	> 5,0 x ULN Eğer semptomatikse.	-
Serum Amilaz artışı	>ULN - 1,5 x ULN	>1,5 - 2,0 x ULN	>2,0 - 5,0 x ULN	> 5,0 x ULN Eğer semptomatikse.	-

NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı²

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
Endokrin bozuklukları - diğer (hipofizit, hipopitüitarizm)	Asemptomatiktir veya hafif semptomlar mevcuttur; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta; minimal, lokal veya non-invaziv müdahale endikedir; yaşa uygun enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlıdır fakat direkt olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya halihazırda devam eden yatışın uzamasını gerektirir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hipotiroidizm	Asemptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Semptomatiktir; tiroid replasmanı gerektirir; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli semptomlar görülür; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır; hastaneye yatış gerektirir	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hipertiroidizm	Asemptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Semptomatiktir; tiroid supresyon terapisi gerektirir; enstrümental ADL'si kısıtlanır.	Şiddetli semptomlar; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır; hastaneye yatış belirtilmiştir	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Adrenal yetmezlik	Asemptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta şiddetli semptomlar görülür; tıbbi müdahale gerektirir	Şiddetli semptomlar görülür; hastaneye yatış gerektirir	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hiperlisemi	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 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	Ölüm
Asidoz	pH < normal, ancak ≥ 7.3	-	pH < 7.3	Yaşamı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
Kreatinin artışı	>ULN 1-1.5 x ULN 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	-
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon	Hafif geçici reaksiyon; infüzyona ara verilmesini gerektirmez; müdahale gerektirmez	Müdahale veya infüzyona ara verilmesini gerektirir; semptomatik tedaviye (örneğin antihistaminikler, NSAİİ'ler, narkotikler, IV sıvılar) hızlı yanıt verir; profilaktik ilaçlar ≤ 24 saat gerektirir	Uzun sürelidir (yani, semptomatik ilaç uygulamasına ve/veya infüzyona kısa süre ara verilmesine çabuk yanıt vermeyen); başlangıçta iyileşme gözlenmesinin ardından semptomlar yeniden ortaya çıkar; klinik sekeller için hastaneye yatış gerektirir	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Makülopapüller Raş (döküntü)	Vücudun %10'undan azını kaplayan semptomatik (kaşıntı, gerginlik, ısı artışı) veya asemptomatik	Vücudun %10-30'unu kaplayan semptomatik (kaşıntı, gerginlik, ısı artışı) veya asemptomatik; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Vücudun %30'undan fazlasını kaplayan orta-ciddi semptomatik veya asemptomatik; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	-	-

NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı²

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
Akneiform döküntü	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya seyretmeyebilen ve vücut yüzey alanının < %10'unu kaplayan papülalar ve/veya püstüller	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya seyretmeyebilen ve vücut yüzey alanının %10 - 30'unu kaplayan papülalar ve/veya püstüller; psikososyal etkiye neden olur; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya seyretmeyebilen ve vücut yüzey alanının >%30'unu kaplayan papülalar ve/veya püstüller; kişisel bakım ADL kısıtlanır; lokal süperenfeksiyonla ilişkili oral antibiyotik kullanımı gereklidir	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya seyretmeyebilen ve vücut yüzey alanının herhangi bir yüzeyi kaplayan papülalar ve/veya püstüller ve yaygın süperenfeksiyonla ilişkili IV antibiyotik kullanımı gerektirir; yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur	Ölüm
Toksik Epidermal Nekroliz	-	-	-	İlişkili semptomlarla (örneğin eritem, purpura veya epidermal dekolman) birlikte vücut yüzey alanının ≥%30'unu kaplayan deri soyulması	Ölüm
Stevens-Johnson Sendromu (SJS)	-	-	Vücut yüzey alanının <%10'unu kaplayan deri soyulması (örneğin; eritem, purpura, epidermal ayrılma (detachment) ve müköz membrane ayrılması)	Vücut yüzey alanının %10-30'unu kaplayan deri soyulması (örneğin; eritem, purpura, epidermal ayrılma (detachment) ve müköz membrane ayrılması)	Ölüm
Sinir sistemi bozuklukları - diğer (Guillain Barré sendromu, myasthenia gravis benzeri semptomlar)	Asemptomatiktir veya hafif semptomlar mevcuttur; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta; minimal, lokal veya non-invaziv müdahale gerektirir; yaşa uygun enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlıdır fakat direkt olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya halihazırda devam eden yatışın uzamasını gerektirir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Periferik motor nöropati	Asemptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta şiddetli semptomlar görülür; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli semptomlar görülür; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır; yardımcı cihaz gerektirir	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Periferik duyuşal nöropati	Asemptomatiktir; derin tendon reflekslerinin kaybı veya parestezi görülür	Orta şiddetli semptomlar görülür; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli semptomlar görülür; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Üveit	Asemptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur	Anterior üveit görülür; tıbbi müdahale gerektirir	Posteriyör veya pan-üveit görülür	Etkilenen gözde körlük (20/200 veya daha kötü)	-

NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı²

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
Göz bozuklukları - diğer (iritis)	Asemptomatiktir veya hafif semptomlar mevcuttur; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta; minimal, lokal veya non-invaziv müdahale gerektirir; yaşa uygun enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlıdır fakat direkt olarak görmeyi tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya halihazırda devam eden yatışın uzamasını gerektirir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Görmeyi tehdit edici sonuçlar; acil müdahale gerektirir; etkilenen gözde körlük (20/200 veya daha kötü) söz konusudur	-
Bağışıklık sistemi bozuklukları - diğer (eozinofili, VKH sendromu)	Asemptomatiktir veya hafif semptomlar mevcuttur; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta; minimal, lokal veya non-invaziv müdahale gerektirir; yaşa uygun enstrümental ADL'si kısıtlanır	Şiddetli veya tıbbi açıdan anlamlıdır fakat direkt olarak yaşamı tehdit edici değildir; hastaneye yatış veya halihazırda devam eden yatışın uzamasını gerektirir; maluliyete sebep olur; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Hemoliz	Yalnızca hemolize ilişkin laboratuvar kanıtı (örneğin direkt antoglobulin testi; DAT; Coombs; şistosit; haptogloblin düzeyi)	Hemoliz kanıtı ve hemoglobinde >=2 gr azalma, transfüzyon gerektirmez	Transfüzyon veya tıbbi müdahale gerektirir (örneğin steroidler)	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
Çoklu organ yetmezliği	-	-	Asit-baz dengesizlikleri ve azotemi ile birlikte şok; anlamlı koagülasyon anormallikleri	Yaşamı tehdit edici sonuçlar (örneğin vazopresöre bağımlı ve oligürik veya anürik veya iskemik kolit ya da laktik asidoz)	Ölüm

Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Değişiklikleri¹

(İpilimumab monoterapi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapi) uygulanması)

(Nivolumab monoterapi)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi değişikliği
İmmün ilişkili gastrointestinal * (diyare, kolit)	Derece 1 veya 2	İpilimumab monoterapi; Hasta ipilimumab almaya devam edebilir. Semptomatik tedavi (örneğin loperamid, sıvı ikamesi) ve yakın takip önerilir. Derece 1 veya 2 semptomlar yeniden ortaya çıktığı veya 5-7 gün devam ettiği takdirde ipilimumab dozuna ara verilir ve kortikosteroid (örneğin oral yolla günde bir defa 1 mg/kg prednizon veya eşdeğeri) başlanır. Derece 0-1'e gerileme veya başlangıç durumuna geri dönüş halinde ipilimumab yeniden başlatılabilir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Derece 2 için nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisine ara verilmelidir. Dirençli diyare veya kolit için, 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi ile yönetilmelidir. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	Derece 3 veya 4	İpilimumab monoterapi; Diyare ya da kolitin geliştiği hastalarda ipilimumab tamamen kesilmelidir ve sistemik yüksek dozda intravenöz kortikosteroid tedavisine derhal başlanmalıdır (Klinik çalışmalarda 2 mg/kg/gün metilprednisolon kullanılmıştır). Diyare ve diğer semptomlar kontrol edildikten sonra, klinik değerlendirme doğrultusunda kortikosteroid yavaş yavaş azaltılmalıdır. Klinik çalışmalarda hızla azaltınca (<1 aylık sürelerde) bazı hastalarda diyare veya kolit nüksetmiştir. Hastalarda gastrointestinal perforasyon ya da peritonit belirtileri değerlendirilmelidir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Derece 3 veya 4 için nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. * Diğer nedenlerin dışında bırakılması durumunda (biyopside viral PCR ve diğer viral, bakteriyel ve parazitik etiyoloji ile değerlendirilen Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/reaktivasyonu dahil) kortikosteroide dirençli immün ilişkili kolitte kortikosteroid rejimine alternatif bir immünosupresif ajan eklenmesi düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda kontrendike olmadığı sürece 5 mg/kg'lık tek bir infliksimab dozu eklenmiştir. Gastrointestinal perforasyondan veya sepsisten şüpheleniliyorsa infliksimab kullanılmamalıdır.

Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Değişiklikleri¹

(İpilimumab monoterapi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması)

(Nivolumab monoterapisi)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi değişikliği
İmmün ilişkili hepatotoksisite*	Derece 2 transaminaz veya toplam bilirubin artışı	İpilimumab monoterapisi; İpilimumab dozuna ara verilir ve sorun çözülene kadar KCFT'ler takip edilir. Düzelme görülmesinin ardından ipilimumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisine ara verilmelidir. Laboratuvar değerlerinde inatçı yükselmeler 0,5-1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir. İyileşme sağlandığında kortikosteroidler azaltılarak kesildikten sonra gerekiyorsa nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi yeniden başlanabilir. Kortikosteroidlerin başlanmasına rağmen kötüleşme olursa ya da iyileşme olmazsa kortikosteroid dozu 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozuna çıkartılmalı ve nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	Derece 3 veya 4 transaminaz veya toplam bilirubin artışı	İpilimumab monoterapisi; Tedavi tamamen kesilmelidir; sistemik yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisine (örn, günde 2 mg/kg metilprednisolon ya da eşdeğeri) derhal başlanmalıdır. Bu hastalarda KCFT, normalleşene kadar gözlemlenmelidir. Semptomlar düzeliş KCFT'de sürekli gelişme gözlenince veya KCFT başlangıç seviyesine dönünce klinik değerlendirmeye göre kortikosteroid yavaş yavaş azaltılmaya başlanmalıdır. Azaltma en az 1 ay sürmelidir. Azaltma dönemindeki KCFT yükselmeleri kortikosteroid dozu artırılarak azaltma yavaşlatılarak tedavi edilebilir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi tekrar başlanmamak üzere kalıcı olarak kesilmeli, 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid başlanmalıdır. * KCFT yükselmeleri ciddi ve kortikosteroid tedavisine refrakter olan hastalarda kortikosteroid rejimine alternatif olarak bir immünosupresif ajan ilavesi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda, kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya kortikosteroid dozunun azaltıldığı dönemde kortikosteroid dozu artırılarak düşürülemeyen KCFT yükselmeleri olan hastalarda mikofenolat mofetil kullanılmıştır.
İmmün ilişkili pnömonit	Derece 2	İpilimumab monoterapisi; 1. Advers reaksiyon düzeliş Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzeliş, tedaviye devam edilir. 3. Eğer düzelmese, düzeleneye kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise ipilimumab kesilir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Hastalar radyografik değişiklikler (örn., fokal buzlu cam opasiteleri ve yama tarzında filtratlar), dispne ve hipoksi gibi pnömonit işaretleri ve semptomları açısından izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisine ara verilmeli ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	Derece 3 veya 4	İpilimumab monoterapisi; Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir ve sistemik yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisi (örn, günde 2 mg/kg metilprednisolon ya da eşdeğeri) derhal başlanmalıdır. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Hastalar radyografik değişiklikler (örn., fokal buzlu cam opasiteleri ve yama tarzında filtratlar), dispne ve hipoksi gibi pnömonit işaretleri ve semptomları açısından izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Değişiklikleri¹

(İpilimumab monoterapi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması)

(Nivolumab monoterapisi)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi değişikliği
İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Derece 2 veya 3 serum kreatinin artışı	İpilimumab monoterapisi; Sadece Derece 2 serum kreatinin artışı için; 1. advers reaksiyon düzeliş Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. Eğer 2. düzelirse, tedaviye devam edilir. 3. Eğer düzelmezse, düzeline kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 4 Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise ipilimumab kesilir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Derece 2 veya 3 serum kreatinin artışı için; Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisinde ara verilmeli ve 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda kortikosteroidlere başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlamasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
	Derece 4 serum kreatinin artışı	İpilimumab monoterapisi; Derece 3 veya 4 serum kreatinin artışı için; Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir ve sistemik yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisi (örn, günde 2 mg/kg/ metilprednisolon ya da eşdeğeri) derhal başlanmalıdır. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroidlere başlanmalıdır.
İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları	Derece 1-2-3-4	İpilimumab monoterapisi; Hafif ilâ orta şiddette (Derece 1 veya 2) kızarıklık görülen hastalar ipilimumaba devam edip semptomatik tedavi görebilirler (örn, antihistaminikler). 1 ilâ 2 hafta süren ve lokal kortikosteroidler ile iyileşmeyen hafif ilâ orta şiddette kızarıklık veya kaşıntı vakalarında oral kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır (örn, günde bir kere 1 mg/kg prednison ya da eşdeğeri). Ciddi (Derece 3) kızarıklık görülen hastalarda planlanan ipilimumab dozu atlanmalıdır. Eğer başlangıçtaki semptomlar hafif dereceye (Derece 1) gerilerse ya da ortadan tamamen kalkarsa ipilimumab tedavisine devam edilebilir. Ciddi (Derece 4) kızarıklık (Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermis nekrolizisi (TEN) dahil) veya ciddi (Derece 3) kaşıntı görülen hastalarda ipilimumab tamamen kesilmeli ve derhal yüksek dozda sistemik intravenöz kortikosteroid tedavisi (örn, 2 mg/kg/gün dozunda metilprednisolon) başlatılmalıdır. Kızarıklık ya da kaşıntı kontrol altına alındıktan sonra, klinik değerlendirmeye göre kortikosteroidinin azaltılmasına başlanmalıdır. Azaltma süresi en az 1 ay olmalıdır. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Derece 3 döküntü görülürse nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisine ara verilmelidir, Derece 4 döküntüde ise tedavi kesilmelidir. Şiddetli döküntü için, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. SJS veya TEN belirtileri veya bulguları gelişirse, nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kesilmelidir ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzman bir üniteye yönlendirilmelidir. Hastada nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab kullanımına bağlı SJS veya TEN gelişmişse, tedavinin kalıcı olarak kesilmesi önerilir.

Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Değişiklikleri¹

(İpilimumab monoterapi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması)

(Nivolumab monoterapisi)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi değişikliği
İmmün ilişkili endokrinopatiler	Derece 2-3-4	İpilimumab monoterapisi; <ul style="list-style-type: none">Endokrin bezlerinde, hormon replasman tedavisi veya yüksek dozda immünosupresif tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan hipofizit ve tiroitid gibi şiddetli advers reaksiyonlar <p>1. Advers reaksiyon düzeliyor Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzeliyor, tedaviye devam edilir. 3. Eğer düzelmezse, düzeleneye kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise ipilimumab kesilir.</p> <p>Hormon replasman tedavisi ile kontrol edilen şiddetli (Derece 3 veya 4) endokrinopatisi olan hastalar, tedaviye devam edebilir.</p> Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; <ul style="list-style-type: none">Semptomatik Derece 2 veya 3 (hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit), Derece 2 adrenal yetmezlik, Derece 3 diyabet <p>Semptomlar iyileşene ve (akut enflamasyon semptomları için gerekirse) kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir. Herhangi bir semptom görülmediği sürece hormon replasman tedavisi ile birlikte tedaviye devam edilmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none">Derece 4 hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit, Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik, Derece 4 diyabet <p>Tedavi kalıcı olarak kesilir. Eğer, adrenal kriz bulguları (ciddi dehidrasyon, hipotansiyon veya şok gibi) varsa derhal mineralokortikoid aktivitesi olan intravenöz kortikosteroidlerin uygulanması önerilir</p>
	Derece 2 miyokardit	İpilimumab monoterapisi; <p>1. Advers reaksiyon düzeliyor Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzeliyor, tedaviye devam edilir. 3. Eğer düzelmezse, düzeleneye kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise ipilimumab kesilir.</p> Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; <p>Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle (1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon) tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir*.</p> <p>Mevcut klinik yönergeler göre teşhis çalışması ile hızlı kardiyoloji konsültasyonu başlatılmalıdır.</p> <p>*Daha önce immün ilişkili miyokarditi bulunan hastalarda nivolumab tedavisi ile kombinasyon halinde ipilimumaba yeniden başlanmasının güvenliliği bilinmemektedir.</p>
İmmün ilişkili miyokardit	Derece 3 veya 4 miyokardit	İpilimumab monoterapisi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; <p>Tedavi kalıcı olarak kesilir. Kortikosteroid tedavisi başlatılır, uygun tedavi başlatılmalıdır. Mevcut klinik yönergeler göre teşhis çalışması ile hızlı kardiyoloji konsültasyonu başlatılmalıdır.</p>
	Derece 2 duysal veya motor nöropati	İpilimumab monoterapisi; <p>1. Advers reaksiyon düzeliyor Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzeliyor, tedaviye devam edilir. 3. Eğer düzelmezse, düzeleneye kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise ipilimumab kesilir.</p>
İmmün ilişkili nörolojik advers reaksiyonlar (Guillain-Barré sendromu, myastenia gravis benzeri semptomlar, kas güçsüzlüğü, duysal nöropati)	Derece 3 veya 4 duysal veya motor nöropati	İpilimumab monoterapisi; <p>Ciddi duysal nöropatisi olan hastalarda ipilimumab kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar kurumun duysal nöropatiye yönelik tedavi uygulamaları doğrultusunda tedavi edilmeli ve derhal intravenöz kortikosteroidlere (ör. 2 mg/kg/gün metilprednisolon) başlanmalıdır.</p> <p>Nedeni ne olursa olsun şiddetli motor nöropati gelişen hastalarda ipilimumab tamamen kesilmelidir.</p> Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; <p>Derece 3 (ilk ortaya çıkış) → Doz(lar)a ara verilir.</p> <p>Derece 4 veya nüks eden Derece 3; tedavi modifikasyonuna karşın inatçı Derece 2 veya 3; kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizon veya eşdeğerine azaltılamaması → Tedavi kalıcı olarak kesilir.</p>

Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Değişiklikleri¹

(İpilimumab monoterapi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması)

(Nivolumab monoterapisi)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi değişikliği
İmmün ilişkili diğer advers reaksiyonlar (üveit, eozinofili, lipaz yükselmesi, iritis, hemolitik anemi, amilaz yükselmeleri, çoklu organ yetmezliği, VKH sendromu)	Derece 2*	İpilimumab monoterapisi; 1. Advers reaksiyon düzeliş Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzelirse, tedaviye devam edilir. 3. Eğer düzelmezse, düzeleneye kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise ipilimumab kesilir. * ≥ Derece 2 topikal immünosupresif tedaviye yanıt vermeyen immün ilişkili göz rahatsızlıkları →Tedavi kalıcı olarak kesilir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Şüpheli immün ilişkili advers reaksiyonlar için etiyojijiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine dayanarak nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kesilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi yeniden başlatılabilir.
	Derece 3 veya 4	İpilimumab monoterapisi; Bu reaksiyonlar derhal yüksek dozda sistemik kortikosteroid tedavisinin başlanmasını ve ipilimumabın kesilmesini gerektirebilir. İpilimumab ilişkili üveit, iritis veya episklerit için topikal kortikosteroid göz damlalarının tıbben endike olduğu varsayılabilir. İpilimumab ilişkili oküler enflamasyonları olan hastalarda geçici görme kaybı bildirilmiştir. Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Derece 3 (ilk ortaya çıkış) →Doz(lar)a ara verilir. Herhangi bir şiddetli immün ilişkili advers reaksiyonun tekrarlaması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
İnfüzyon Reaksiyonları	Derece 1 veya 2	İpilimumab monoterapisi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Hafif ya da orta şiddetteki infüzyon reaksiyonları gelişen hastalara yakın izlem ve infüzyon reaksiyonları profilaksisi için yerel tedavi rehberlerine göre verilen premedikasyon ile ipilimumab ya da nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab verilebilir.
	Derece 3 veya 4	İpilimumab monoterapisi veya nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab; Ciddi ya da yaşamı tehdit eden infüzyon reaksiyonu durumunda ipilimumab ya da nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab infüzyonu kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Diğer İmmün İlişkili Advers Reaksiyonlar

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

- Pankreatit
- Üveit
- Demiyelinizasyon
- Otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezisi dahil)
- Guillain-Barré sendromu
- Miyastenia gravis
- Miyastenik sendrom
- Ensefalit
- Gastrit
- Sarkoidoz
- Duodenit
- Miyozit
- Miyokardit
- Rabdomiyaliz
- Vogt-Koyanagi-Harada sendromu

- ◆ Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu vakaları bildirilmiştir.
- ◆ Şüpheli immün ilişkili advers reaksiyonlar için etiyojolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine dayanarak nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kesilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Herhangi bir şiddetli immün ilişkili advers reaksiyonun tekrarlaması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
- ◆ Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisi ile bazıları ölümcül olan nadir miyotoksisite (miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz) vakaları bildirilmiştir. Hastada miyotoksisite belirtileri ve semptomları geliştiği takdirde yakın takip uygulanmalıdır ve gecikmeden değerlendirme ve tedavi uygulanması için bir uzmana sevk edilmelidir. Miyotoksisitenin şiddetine bağlı olarak, nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab tedavisine ara verilmeli veya duraklatılmalı veya kesilmelidir ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

İpilimumab ne zaman kalıcı olarak sonlandırılmalıdır

Aşağıdaki immün ilişkili advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda ipilimumabı kalıcı olarak sonlandırınız:

- Derece 3 veya 4 diyare veya kolit
- AST, ALT veya toplam bilirubinde Derece 3 veya 4 yükselmeler
- Derece 4 deri döküntüsü (SJS veya TEN dahil) veya Derece 3 prürit
- Derece 3 veya 4 motor ya da duyuşal nöropati
- Derece 3 veya 4 immün ilişkili reaksiyonlar (hormon replasman tedavisiyle kontrol altına alınan Derece 3-4 endokrinopatiler veya Derece 3 deri döküntüsü hariç)
- Topikal immünosupresif tedavisine yanıt VERMEYEN \geq Derece 2 immün ilişkili göz problemleri
- Şiddetli infüzyon reaksiyonları
- ◆ İmmün ilişkili olduklarının kanıtlanması veya bu yönde şüphe bulunması halinde bu advers reaksiyonların yönetimi sistemik yüksek dozlu kortikosteroid uygulanmasını da gerektirebilir (bkz. Kısa Ürün Bilgisi).
- ◆ İpilimumab nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, ajanlardan birinin kesilmesi halinde, diğer ajan da kesilmelidir. Doz atlanması halinde doza yeniden başlandığı takdirde, hastanın bireysel değerlendirmesi temel alınarak kombinasyon tedavisi veya nivolumab monoterapisine yeniden başlatılabilir.

İpilimumab dozuna ne zaman ara verilmelidir

Aşağıdaki immün ilişkili advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda ipilimumab dozuna ara veriniz:

- Tıbbi tedaviyle kontrol altına alınamayan veya devam eden (5-7 gün) veya nüks eden Derece 2 diyare veya kolit
- AST, ALT veya toplam bilirubinde Derece 2 yükselmeler
- Etiyolojiden bağımsız şekilde Derece 3 deri döküntüsü veya Derece 2 yaygın/yoğun prürit, Derece 2 nedeni açıklanamayan motor nöropati, kas zayıflığı veya duyuşal nöropati (4 günden uzun süreli)
- Hormon replasman tedavisiyle veya yüksek dozlu immünosupresif tedaviyle yeterli şekilde kontrol altına alınamayan Derece 3 veya 4 endokrinolojik advers reaksiyonlar
- Diğer Derece 2 advers reaksiyonlar (yakın takibin yürütüldüğü orta şiddetli infüzyon reaksiyonları hariç)

Hasta Bilgilendirme Kılavuzu ve Hasta Uyarı Kartı

İpilimumab tedavisi gören tüm hastalara ilk seferde veya yeni bir kopya istediklerinde bir Hasta Bilgilendirme Kılavuzu verilmesi önemlidir. Hasta Bilgilendirme Kılavuzunu ipilimumab tedavisini hastaya anlatmak için kullanabilirsiniz.

Hasta Bilgilendirme Kılavuzu hastalara advers reaksiyonlar (ör: immün ilişkili advers reaksiyonlar) yaşamaları durumunda nasıl hareket etmeleri gerektiğini ve tedavilerini anlamaları konusunda yardımcı olacaktır. Ayrıca, **iletişim bilgilerini içeren ve hastaların her zaman yanlarında taşıması için hazırlanmış olan bir Hasta Uyarı Kartını içerir.**

▼ YERVOY®
(ipilimumab)

**Hasta Bilgilendirme
Kılavuzu**

Size **tek başına YERVOY®** reçete edildi ise
► Bu kılavuza ve YERVOY® (ipilimumab) Hasta Uyarı Kartına bakınız.

Size **OPDIVO® ile kombinasyon halinde YERVOY®** reçetelendi ise
► Bu kılavuz yerine, OPDIVO® (nivolumab) Hasta Bilgilendirme Kılavuzuna ve Hasta Uyarı Kartına bakınız.

▼ **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.titck.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.

T.C. Sağlık Bakanlığı TITCK Onay tarihi: Eylül/2021
Lokal onay numarası: 731-TR-2100001

▼ YERVOY®
(ipilimumab)

**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.titck.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.

T.C. Sağlık Bakanlığı TITCK Onay tarihi: Eylül/2021
Lokal onay numarası: 731-TR-2100002

▼ 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: 0 312 218 30 00, 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya BristolMyers Squibb İlaç Güvenliliği Bölümüne (e-posta: medinfo.turkey@bms.com; tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildirmeniz gerekmektedir.

▼ ***YERVOY® 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.***

Referanslar:

1. ▼YERVOY® Kısa Ürün Bilgisi.
2. Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri, Versiyon 4 (NCICTCAE)