



# ▼ 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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](mailto:medinfo.turkey@bms.com); tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildirmeniz gerekmektedir.

## Bu kılavuz

- ◆ Tek başına nivolumab (monoterapi) veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab almakta olan 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, Kısa Ürün Bilgisi ile birlikte 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.

## Nivolumab Nedir?<sup>1</sup>

Nivolumab, programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve onun PD-L1 ve PD-L2 ile etkileşimini bloke eden bir insan immüno globülin G4 (IgG4) monoklonal antikorudur (HuMAb). PD-1 reseptörü T hücresi immün yanıtının kontrolünde rol aldığı gösterilen T hücresi 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 etkileşimi T hücresi 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 hücresi yanıtlarını potansiyalize eder.<sup>1</sup>

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

### İLK ZİYARET

Nivolumab reçetelemeden önce aşağıdakileri kontrol ediniz:

- Elektrolit bozukluklarının, dehidratasyonun, endokrinopatilerin, hipergliseminin . belirti ve semptomları ve tiroid fonksiyonunda değişiklikler
- Hastanın etkin maddeye veya diğer bileşenlerden herhangi birine alerjisi olup olmadığı
- Hastanın nivolumab tedavisinden önce sistemik kortikosteroid ve diğer immünosupresan kullanıp kullanmadığı
- Karaciğer fonksiyon testleri - Nivolumab, orta derecede (toplam bilirubin > 1.5 x ila 3 x normalin üst sınırı [ULN] ve herhangi bir AST) veya şiddetli (toplam bilirubin > 3 x ULN ve herhangi bir AST) karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

- Daha önceki herhangi bir klinik durum
- Yorgunluk gibi potansiyel advers reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle, hastalara nivolumabın kendilerini ters bir şekilde etkilemediğinden emin olana dek araç veya makine kullanmaları konusunda dikkatli olmaları önerilmektedir.
- Hastanın hamile olup olmadığı, hamile olabileceğini düşünmesi veya hamile kalmayı planlaması veya emzirmesi
- Hastanın, sınırlı veya verilerin olmadığı<sup>1</sup> durumlar da dahil olmak üzere, özel bir popülasyon grubunda olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir.

• *OPDIVO® Kısa Ürün Bilgisi* içerisinde *Uyarılar ve Önlemler* veya *Kontrendikasyonlar* bölümlerinde bulunan belirti ve semptomları kontrol ediniz.

- 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.

#### **TAKİP EDEN TÜM ZİYARETLER**

- Uygun kontrolü yapınız (ilk ziyaret listesine göre).
- Hastaya semptomlarını kendi tedavi etmemesi gerektiğini hatırlatınız.
- Hastaya hafif derecede bile olsa, herhangi bir advers reaksiyon yaşaması durumunda hemen sizinle irtibata geçmesi gerektiğini hatırlatınız.
- Hastaya advers reaksiyonların erken tanısının ve uygun yönetiminin, olayın şiddetini ve ilişkili potansiyel komplikasyonları en aza indirmek için çok önemli olduğunu hatırlatınız.

## **Önemli Bilgilerin Özeti**

- ◆ Nivolumab, monoterapi olarak veya ipilimumab ile kombinasyon halinde, immün ilişkili ciddi advers reaksiyon riskini artırır, bunlar pnömonit, kolit, hepatit, nefrit, renal yetmezlik, endokrinopatiler, cilt reaksiyonları ve diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar (detaylar için sonraki sayfalara bakınız) ile allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (HKKN) potansiyel komplikasyonlarını içerebilir. Bu immün ilişkili advers reaksiyonlar son nivolumab dozundan birkaç ay sonra ortaya çıkabilir. Yaşamı tehdit eden komplikasyonları en aza indirmek için advers reaksiyonların tanısının erken konulması ve uygun şekilde yönetilmesi çok önemlidir.
- ◆ Şüpheli advers reaksiyonlar enfeksiyöz ve diğer alternatif etiyolojilerin dışlanabilmesi açısından vakit kaybetmeden değerlendirilmelidir.
- İmmün ilişkili advers reaksiyonun şiddetine dayanarak, nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli veya tedavi bırakılmalıdır ve sistemik kortikosteroid tedavisi gerekebilir. İyileşmeyle beraber, azaltılarak verilen kortikosteroid tedavisi sonrası tedaviye yeniden başlanabilir,<sup>1</sup> yeniden ortaya çıkan

ciddi immün ilişkili advers reaksiyon ve yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili advers reaksiyon durumunda tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.<sup>1</sup>

- ◆ 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 tedavilerine dahil olan tüm Sağlık Mesleği Mensuplarına bu kartı göstermeleri tavsiye edilmelidir.

## Erken Tanı ve Uygun Tedavi Yönetimi

- ◆ Advers reaksiyonların hızlı farkına varılması ve uygun şekilde tedavi edilmeleri yaşamı tehdit eden komplikasyonları en aza indirmek açısından çok önemlidir.<sup>1</sup>
- ◆ İlave immünosupresif 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 immünosupresyon yapıldıysa, iyileşme olması durumunda en az bir aylık bir azaltma dönemi başlanmalıdır,<sup>1</sup> kortikosteroid tedavisini hızlı sonlandırma advers reaksiyonun kötüleşmesine veya yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir.
  - Kortikosteroid kullanımına rağmen kötüleşme görülen veya iyileşme görülmeyen hastalarda kortikosteroid dışında bir immünosupresif tedavi eklenmelidir.
  - Hasta, immünosupresif kortikosteroid dozlarını ya da diğer immünosupresif tedavileri alırken nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.
  - İmmünosupresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır.<sup>1</sup>
- ◆ 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 veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedaviye devam edilmesi önerilir.<sup>1</sup>
- ◆ Miyokardit şüphesi varsa derhal kardiyoloji konsültasyonu istenerek güncel klinik rehberlere göre tanısal testlere başlanmalıdır.
- ◆ Endokrinopatilerin tedavisi için kortikosteroidlere ek olarak hormon replasman tedavisi gerekebilir.
- ◆ Nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten 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 *Kısa Ürün Bilgisine* bakınız.
- ◆ Türkiye Farmakovijilans mevzuatı doğrultusunda herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu 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

- ◆ Aşağıdaki tablolarda özetlenen tedavi modifikasyonlarına ek olarak, nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi aşağıdaki durumlarda kalıcı olarak sonlandırılmalıdır:<sup>1</sup>
  - Herhangi bir Derece 4 immün ilişkili advers reaksiyon
  - Herhangi bir tekrarlayan Derece 3 immün ilişkili advers reaksiyon
  - İpilimumab ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan Derece 3 kolit veya diyare
  - Derece 3 immün ilişkili advers reaksiyonun ilk başlangıcında: Pnömonit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin yükselmesi, adrenal yetmezlik veya miyokardit
  - Tedavi modifikasyonuna rağmen devam eden Derece 2 veya 3 diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar
  - Kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizona veya eşdeğeri doza azaltılmadığı diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar
- ◆ Nivolumab ipilimumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, ajanlardan birinin kesilmesi halinde, diğer ajan da kesilmelidir. Doz atlanması halinde doza yeniden başlandığı takdirde, hastanın bireysel değerlendirmesi temel alınarak nivolumab yeniden başlatılabilir.

## NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı<sup>2</sup>

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
<b>PNömonit</b>	Asemptomatik; 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
<b>Kolit</b>	Asemptomatik; 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
<b>Diyaire</b>	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; inkontinans; hastaneye yatış gerektirir; başlangıca göre ostomi çıkışında ciddi artışı; kişisel bakım ADL'si kısıtlanır	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
<b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>	Asemptomatik; 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
<b>ALT/AST artışı</b>	> 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	-
<b>Bilirubin artışı</b>	> ULN-1,5 xULN	> 1,5-3,0 x ULN	> 3,0-10,0 x ULN	> 10,0 x ULN	-
<b>Pankreatit</b>	-	Yalnızca enzim yükselmesi veya radyolojik bulgular	Şiddetli ağrı; kusma; tıbbi müdahale gerektirir (örneğin, analjezi, beslenme desteği)	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
<b>Endokrin bozuklukları - diğer (hipofizit, hipopitüitarizm)</b>	Asemptomatik; 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
<b>Hipotiroidizm</b>	Asemptomatik; 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 yatışı gerektirir	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm

## NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı<sup>2</sup>

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
<b>Hipertroidizm</b>	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler; müdahale gerektirmez	Semptomatik; 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
<b>Adrenal yetmezlik</b>	Asemptomatiktir; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler söz konusudur; müdahale gerektirmez	Orta şiddetli semptomlar görülür; tıbbi müdahale gerektirir	Şiddetli semptomlar görülür; hastaneye yatışı gerektirir	Yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur; acil müdahale gerektirir	Ölüm
<b>Hiperglisemi</b>	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	Ölüm
<b>Asidoz</b>	pH < normal, ancak $\geq 7.3$	-	pH < 7.3	Yaşamı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
<b>Kreatinin artışı</b>	>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	-
<b>İnfüzyonla ilişkili reaksiyon</b>	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 $\leq 24$ saat gerektirir	Uzun sürerlidir (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
<b>Makülopapüller Raş (döküntü)</b>	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	-	-
<b>Akneiform döküntü</b>	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya alanının < %10'unu kaplayan papüller ve/veya püstüller	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya alanının %10 - 30'unu kaplayan papüller ve/veya püstüller; psikosozyal etkiye neden olur; enstrümental ADL'si kısıtlanır	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya alanının >%30'unu kaplayan papüller ve/veya püstüller; kişisel bakım ADL kısıtlanır; lokal süperenfeksiyonla ilişkili oral antibiyotik kullanımı gereklidir	Hassasiyet veya prurit semptomlarıyla birlikte seyredilen veya alanının herhangî bir yüzeyi kaplayan papüller ve/veya püstüller ve yaygın süperenfeksiyonla ilişkili IV antibiyotik kullanımını gerektirir; yaşamı tehdit edici sonuçlar söz konusudur	Ölüm

## NCI CTCAE v4'e göre derece tanımı<sup>2</sup>

	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
<b>Toksik Epidermal Nekroliz</b>	-	-	-	İlişkili semptomlarla (örneğin eritem, purpura veya epidermal dekolman) birlikte vücut yüzey alanının $\geq 30$ 'unu kaplayan deri soyulması	Ölüm
<b>Stevens-Johnson Sendromu (SJS)</b>	-	-	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 membran ayrılması)	Ölüm
<b>Sinir sistemi bozuklukları - diğer (Guillain Barré sendromu, myasthenia gravis benzeri semptomlar)</b>	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
<b>Üveit</b>	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)	-
<b>Bağışıklık sistemi bozuklukları - diğer (eozinofli, VKH sendromu)</b>	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



## Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Modifikasyonları<sup>1</sup>

(Nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için önerilen tedavi modifikasyonları)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu
İmmün ilişkili kolit	Derece 2	<p><b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b></p> <p>Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmelidir.</p> <p>Persistan diyare veya kolit için 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir.</p> <p>Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.</p> <p>Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır, bu nedenle uygun laboratuvar testleri ve ek incelemeler yapılmalıdır. Eğer kortikosteroide yanıtız immün ilişkili kolit tanısı doğrulanmışsa kortikosteroid tedavisine alternatif bir immünosupresif ilaç eklenmesi ya da kortikosteroid tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.</p>
	Derece 3	<p><b>Nivolumab monoterapisi;</b></p> <p>Derece 3 diyare ya da kolit için nivolumab monoterapi tedavisine ara verilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir.</p> <p>Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse, nivolumab monoterapi tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.</p> <p>Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır, bu nedenle uygun laboratuvar testleri ve ek incelemeler yapılmalıdır. Eğer kortikosteroide yanıtız immün ilişkili kolit tanısı doğrulanmışsa kortikosteroid tedavisine alternatif bir immünosupresif ilaç eklenmesi ya da kortikosteroid tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.</p> <p><b>İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b></p> <p>İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisinde, tedavi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozlarda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.</p> <p>Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır, bu nedenle uygun laboratuvar testleri ve ek incelemeler yapılmalıdır. Eğer kortikosteroide yanıtız immün ilişkili kolit tanısı doğrulanmışsa kortikosteroid tedavisine alternatif bir immünosupresif ilaç eklenmesi ya da kortikosteroid tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.</p>
	Derece 4	<p><b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b></p> <p>Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.</p> <p>Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır, bu nedenle uygun laboratuvar testleri ve ek incelemeler yapılmalıdır. Eğer kortikosteroide yanıtız immün ilişkili kolit tanısı doğrulanmışsa kortikosteroid tedavisine alternatif bir immünosupresif ilaç eklenmesi ya da kortikosteroid tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.</p>

## Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Modifikasyonları<sup>1</sup>

(Nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için önerilen tedavi modifikasyonları)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu
İmmün ilişkili hepatit	Derece 2 transaminaz veya total bilirubin düzeyinde artış	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmelidir. Bu laboratuvar değerlerinde persistan artış için 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab 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 monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.
	Derece 3 veya 4 transaminaz veya total bilirubin düzeyinde artış	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.
İmmün ilişkili pnömonit	Derece 2	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab 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 monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. 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.
	Derece 3 veya 4	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. 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.
İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Derece 2 veya 3 serum kreatinin artışı	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab 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 monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar, nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve semptomları için izlenmelidir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmadan serum kreatininde artış gözlenmiştir. Hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

## Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Modifikasyonları<sup>1</sup>

(Nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için önerilen tedavi modifikasyonları)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu
İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Derece 4 serum kreatinin artışı	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b>  Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.  Hastalar, nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve semptomları için izlenmelidir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmadan serum kreatininde artış gözlenmiştir. Hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.
	Derece 3 veya 4	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b>  Derece 3 döküntü görülürse nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab dozuna ara verilmeli, Derece 4 döküntüde nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kesilmelidir. Şiddetli döküntü için, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır.
İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları	SJS veya TEN	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b>  Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kesilmelidir ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzman bir üniteye yönlendirilmelidir.  Hastada nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kullanımına bağlı SJS veya TEN gelişmişse, nivolumab ve ipilimumabın kalıcı olarak kesilmesi önerilir.
	Semptomatik Derece 2 veya 3 hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit Derece 2 Adrenal yetmezlik Derece 3 diyabet	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b>  Semptomlar düzelene ve kortikosteroid tedavisi (akut inflamasyon semptomlarına bağlı olarak) tamamlanana kadar tedaviye ara verilmelidir. Hiçbir semptom görülmediği sürece tedaviye hormon replasman tedavisi ile devam edilmelidir.
İmmün ilişkili endokrinopatiler	Derece 4 hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit, hiperglisemi (Tip 1 diabetes mellitus) Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b>  Tedavi kalıcı olarak kesilir.

## Advers Reaksiyonlar ve Tedavi Modifikasyonları<sup>1</sup>

(Nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için önerilen tedavi modifikasyonları)

Advers reaksiyonlar	Şiddeti	Önerilen tedavi (nivolumab) modifikasyonu
İmmün ilişkili miyokardit	Derece 2 miyokardit	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Semptomlar düzelene ve kortikosteroid tedavisi tamamlanana kadar tedaviye ara verilmelidir.  * Daha önce immün ilişkili miyokarditi bulunan hastalarda nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisinin yeniden başlanması güvenliliği bilinmemektedir.
	Derece 3 veya 4 miyokardit	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar	Derece 3 (ilk ortaya çıkış)	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Doz(lar)a ara verilir.
	Derece 4 veya nüks eden Derece 3; tedavi modifikasyonuna karşın inatçı Derece 2 veya 3; kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülememesi	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İnfüzyon reaksiyonları	Derece 1 veya 2	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Hastalara nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab yakın gözetim altında ve infüzyon reaksiyonlarının profilaksisine yönelik yerel tedavi kılavuzları uyarınca bir premedikasyon sonrasında uygulanabilir
	Derece 3 veya 4	<b>Nivolumab monoterapisi ve ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab;</b> Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab infüzyonu sonlandırılmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

# Diğer İmmün İlişkili Advers Reaksiyonlar

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

- 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 monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kesilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Herhangi bir şiddetli immün ilişkili advers reaksiyonun tekrarlaması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
- ◆ Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile bazıları ölümcül sonuca sahip nadir miyotoksisite (miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz) vakaları bildirilmiştir. Eğer hastada miyotoksisite belirti ve semptomları gelişirse, yakın takip uygulanmalıdır ve hasta gecikme olmadan değerlendirme ve tedavi için bir uzmana sevk edilmelidir. Miyotoksisite şiddetine dayanılarak, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi durdurulmalıdır ve uygun tedavi başlatılmalıdır.
- ◆ 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 reddi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Geçmişte allojenik 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.

Allojenik 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 ölümlerle sonuçlanan olgular raporlanmıştır. Hastalar nakille ilgili komplikasyonlara ait erken kanıtlar için yakından izlenmelidir. Allojenik hematopoietik kök hücre naklinin potansiyel faydaları ve nakille ilgili olası komplikasyon riski artışı olgu bazında dikkatli şekilde ele alınmalıdır.

# 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.titck.gov.tr](http://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](mailto: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: 7356-TR-2100002

**▼ 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.titck.gov.tr](http://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](mailto: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: 7356-TR-2100003

▼ 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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](mailto:medinfo.turkey@bms.com); tel: 0 216 282 16 25; faks: 0 212 286 13 95) bildirmeniz gerekmektedir.

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

#### Referanslar:

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