

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ниволумаб BMS 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб (nivolumab).

Един флакон 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.

Един флакон 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.

Ниволумаб се произвежда в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от концентрата съдържа 0,1 mmol (или 2,5 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици. Разтворът има рН приблизително 6,0 и осмолалитет около 340 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ниволумаб BMS е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен сквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC) след предходна химиотерапия, при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на лекар, специализиран в лечението на ракови заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза Ниволумаб BMS е 3 mg/kg, приложени интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост.

Не се препоръчва увеличаване или намаляване на дозата. Отлагане на прилагането на дозата или прекратяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. В Таблица 1 са дадени указания за трайно прекратяване на терапията или пропускане на дози. Подробни указания за овладяване на имуносвързани нежелани реакции, са описани в точка 4.4.

Таблица 1: Препоръчвани модификации на лечението с Ниволумаб BMS

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързан пневмонит	Пневмонит степен 2	Отлагане на приложението на Ниволумаб BMS до отзвучаване на симптомите, подобряване на рентгенографските промени и до приключване на кортикостероидната терапия
	Пневмонит степен 3 или 4	Трайно прекратяване на лечението с Ниволумаб BMS
Имуносвързан колит	Диария или колит степен 2 или 3	Отлагане на приложението на Ниволумаб BMS до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
	Диария или колит степен 4	Трайно прекратяване на лечението с Ниволумаб BMS
Имуносвързан хепатит	Повишение степен 2 на аспартат аминотрансферазата (AST), аланин аминотрансферазата (ALT) или на общия билирубин	Отлагане на приложението на Ниволумаб BMS до възстановяване на лабораторните стойности до изходните нива и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
	Повишение степен 3 или 4 на AST, ALT или на общия билирубин	Трайно прекратяване на лечението с Ниволумаб BMS
Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция	Повишение степен 2 или 3 на креатинина	Отлагане на приложението на Ниволумаб BMS, докато стойността на креатинина се възстанови до изходно ниво и до приключване на кортикостероидната терапия
	Повишение степен 4 на креатинина	Трайно прекратяване на лечението с Ниволумаб BMS
Имуносвързани ендокринопатии	Симптоматични ендокринопатии (включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит, адренална недостатъчност и диабет)	Отлагане на приложението на Ниволумаб BMS до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия (ако е необходима такава при симптоми на остро възпаление). Лечението с Ниволумаб BMS може да бъде продължено при наличие на хормонозаместваща терапия ^a до изчезване на симптомите
Имуносвързан обрив	Обрив степен 3	Отлагане на прилагането на дозата до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	Обрив степен 4	Трайно прекратяване на лечението с Ниволумаб BMS

Забележка: Степените на токсичност са в съответствие с критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния онкологичен институт, версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)).

^a Препоръки за употребата на хормонзаместваща терапия са дадени в точка 4.4.

Лечението с Ниволумаб BMS трябва да бъде трайно прекратено при имуносвързани нежелани реакции степен 2 или 3, които персистират, независимо от промени в лечението (вж. точка 4.4), или поради невъзможност да се намали дозата на кортикостероида до 10 mg на ден преднизон или на негов еквивалент.

На пациентите, лекувани с Ниволумаб BMS, трябва да се предостави сигнална карта на пациента, както и да бъдат информирани относно рисковете от употребата на Ниволумаб BMS (вж. също листовка за пациента).

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ниволумаб BMS при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 5.1 и 5.2). Данните от пациенти на 75 или повече години са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация.

Бъбречно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (PK) резултати при тази популация не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните от пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация.

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните резултати при тази популация не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Данните от пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тези популации. Ниволумаб BMS трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5 \times$ до $3 \times$ горната граница на нормата (ГГН) и всяко отклонение в стойността на AST) или тежко чернодробно увреждане (общ билирубин $> 3 \times$ ГГН и всяко отклонение в стойността на AST).

Начин на приложение

Ниволумаб BMS е само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага като интравенозна инфузия за период от 60 минути. Инфузията трябва да се прилага чрез стерил, апиноген in-line филтър с ниско протеинно свързване, с размер на порите 0,2-1,2 μm .

Ниволумаб BMS не трябва да се прилага като интравенозна или болус инжекция.

Общата необходима доза Ниволумаб BMS може да се приложи директно като 10 mg/ml разтвор или да се разрежи до 1 mg/ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ниволумаб се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение (до 5 месеца след последната доза), тъй като е възможно да настъпи нежелана реакция, свързана с ниволумаб, във всеки момент по време на или след прекратяване на лечението с ниволумаб.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ниволумаб трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. Ако за лечение на нежелана реакция се използва имуносупресия с кортикостероиди е необходимо при подобрение да се започне постепенно намаляване на дозата в продължение най-малко на 1 месец. Бързото намаляване на дозата може да доведе до влошаване на нежеланата реакция. Ако настъпи влошаване или липса на подобрение въпреки употребата на кортикостероиди, трябва да се добави имуносупресивна терапия, която не включва кортикостероиди.

Лечението с ниволумаб не трябва да се възобновява, докато пациентът получава имуносупресивни дози кортикостероиди или друга имуносупресивна терапия. Необходимо е да се прилагат профилактично антибиотици за превенция на опортюнистични инфекции при пациенти на имуносупресивна терапия.

Лечението с ниволумаб трябва да бъде трайно прекратено при появата на тежка имуносвързана нежелана реакция и животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Имуносвързан пневмонит

В хода на лечението с ниволумаб са наблюдавани случаи на тежък пневмонит или интерстициална белодробна болест, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит, като например рентгенографски промени (напр. фокални лезии тип матово стъкло, разпокъсани инфилтрати), диспнея и хипоксия. Необходимо е да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При пневмонит степен 3 или 4, лечението с ниволумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 2 до 4 mg/kg/ден.

При степен 2 (симптоматичен) пневмонит, прилагането на дозата ниволумаб трябва да се отложи и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, лечението с ниволумаб може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение, въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 2 до 4 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб.

Имуносвързан колит

В хода на лечението с ниволумаб са наблюдавани случаи на тежка диария или колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за появата на диария и други симптоми на колит, като например коремна болка и слуз или кръв в изпражненията. Необходимо е да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При диария или колит степен 4, приложението на ниволумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При диария или колит степен 3, трябва да се отложи прилагането на ниволумаб и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, да се възобнови лечението с ниволумаб след постепенно намаляване

на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене, въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, приложението на ниволумаб трябва трайно да се прекрати.

При диария или колит степен 2, прилагането на ниволумаб трябва да се отложи. Ако състоянието персистира, да се овладее с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрене, да се възобнови лечението с ниволумаб след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб.

Имуносвързан хепатит

В хода на лечението с ниволумаб са наблюдавани тежки случаи на хепатит.

Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит, като например повишени трансаминази и общ билирубин. Трябва да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или общия билирубин, приложението на ниволумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При степен 2 повишение на трансаминазите или общия билирубин, да се отложи приложението на ниволумаб. Ако състоянието персистира, да се овладее с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрене, да се възобнови лечението с ниволумаб след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене, въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб.

Имуносвързан нефрит или бъбречна дисфункция

В хода на лечението с ниволумаб са наблюдавани тежки случаи на нефрит или бъбречна дисфункция (вж. точка 4.8). Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на нефрит и бъбречна дисфункция. Повечето пациенти показват асимптоматични повишения на серумния креатинин. Трябва да се изключи свързана със заболяване етиология.

При повишение на серумния креатинин до степен 4, лечението с ниволумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При повишение на серумния креатинин степен 2 или 3 е необходимо да се отложи прилагането на дозата ниволумаб и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрене, лечението с ниволумаб може да бъде възобновено след постепенното намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене, въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб.

Имуносвързани ендокринопатии

При лечение с ниволумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, адренална недостатъчност, хипофизит, захарен диабет и диабетна кетоацидоза.

Пациентите трябва да бъдат проследявани за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии и за промени в тиреоидната функция (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано, въз основа на клинична оценка). Пациентите могат да проявят отпадналост, главоболие, промени в психичния статус, коремна болка, промени в

ритъма на дефекация и хипотония или неспецифични симптоми, които могат да наподобяват други причини, като например мозъчни метастази или съпътстващо заболяване. Признаците и симптомите на ендокринопатии следва да се считат за имуносвързани, освен ако не е идентифицирана алтернативна етиология.

При симптоматичен хипотиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб и да се започне заместителна терапия с тиреоидни хормони. При симптоматичен хипертиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб и да се започне лечение с метимазол. При съмнение за остро възпаление на щитовидната жлеза е необходимо да се обмисли приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, ако е необходимо, лечението с ниволумаб може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Необходимо е продължително проследяване на функцията на щитовидната жлеза, за да се гарантира, че съответната хормонозаместителна терапия е ефективна.

При симптоматична адренална недостатъчност, трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб и да се започне заместителна кортикостероидна терапия. Необходимо е продължително проследяване на функцията на надбъбречните жлези и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната кортикостероидна заместителна терапия е ефективна.

При симптоматичен хипофизит, трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб и да се започне заместителна хормонална терапия. Ако се подозира остро възпаление на хипофизната жлеза е необходимо да се обмисли приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, ако е необходимо, лечението с ниволумаб се възобновява след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Необходимо е продължително проследяване на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната хормонална заместителна терапия е ефективна.

При симптоматичен диабет, трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб и да се започне заместителна терапия с инсулин. Необходимо е продължително проследяване на кръвната захар, за да се гарантира, че съответната инсулинова терапия е ефективна.

Имуносвързан обрив

Наблюдаван е тежък обрив при лечението с ниволумаб, който може да бъде имуносвързан (вж. точка 4.8). Лечението с ниволумаб трябва да се отложи при обрив степен 3 и прекрати при обрив степен 4. Лечението на тежък обрив трябва да се проведе с висока доза кортикостероиди, еквиваленти на преднизон с доза 1 до 2 mg/kg/дневно.

С повишено внимание трябва да се обмисли употребата на ниволумаб при пациент, който има случай на предходна тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предишно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Други имуносвързани нежелани реакции

Следните имуносвързани нежелани реакции са съобщени при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с ниволумаб в клинични проучвания при различни дози и видове тумори: панкреатит, увеит, демиелинизация, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), синдром на Guillain-Barré, хипопитуитаризъм и миастеничен синдром.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ниволумаб трябва да се отложи и да се започне прилагането на кортикостероиди. При настъпване на подобрение, лечението с ниволумаб може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с ниволумаб трябва трайно да се прекрати при възникване на тежка имуносвързана нежелана реакция и при животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за тежки реакции, свързани с инфузията по време на клинични проучвания (вж. точка 4.8). В случай на тежка реакция, свързана с инфузията, инфузията на ниволумаб трябва да се прекрати и да се приложи подходящо медикаментозно лечение. Пациенти с лека до умерена реакция, свързана с инфузията могат да продължат да получават ниволумаб при внимателно проследяване.

Специални популации

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест и пациенти, които са получавали системни имunosупресори преди началото на проучването, са изключени от клиничните проучвания за NSCLC (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалния риск/полза при всеки отделен пациент.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Всеки ml от този лекарствен продукт съдържа 0,1 mmol (или 2,5 mg) натрий. Това трябва да се вземе под внимание при лечение на пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Сигнална карта на пациента

Всички лекари, предписващи Ниволумаб BMS трябва да бъдат запознати с Информация за медицински специалисти и Указания за лечение. Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с Ниволумаб BMS. На пациента ще бъде предоставяна Сигнална карта на пациента при всяко предписание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ниволумаб е човешко моноклонално антитяло, като такова, проучвания за фармакокинетичните взаимодействия не са провеждани. Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) изоензимите или други лекарство-метаболизиращи ензими, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе фармакокинетиката на ниволумаб.

Други форми на взаимодействие

Системна имunosупресия

Употребата на кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори на изходно ниво, преди започване на терапията с ниволумаб, трябва да се избягва поради потенциалното им влияние върху фармакодинамичната активност. Кортикостероиди за системно приложение или други имunosупресори обаче могат да се използват след началото на терапията с ниволумаб за лечение на имunosвързани нежелани реакции. Предварителните резултати показват, че системната имunosупресия след започване на лечението с ниволумаб изглежда не пречи на отговора към ниволумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни относно употребата на ниволумаб при бременни жени. Проучвания при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Установено е, че човешкият IgG4 преминава през плацентната бариера, а ниволумаб е IgG4. По тази причина ниволумаб има потенциала да преминава от майката в развиващия се фетус. Употребата на ниволумаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективни контрацептивни средства, освен в случаите, когато клиничната полза надхвърля потенциалния риск. Трябва да се използва ефективна контрацепция в продължение на поне 5 месеца след последната доза Ниволумаб BMS.

Кърмене

Не е известно дали ниволумаб се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти, включително антитела, могат да се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати лечението с ниволумаб, като се вземе под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на ниволумаб върху фертилитета. Ето защо не е известен ефектът на ниволумаб върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, няма вероятност ниволумаб да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалните нежелани реакции, като умора (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат особено внимателни, когато шофират или работят с машини, докато не се уверят, че ниволумаб няма нежелан ефект върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Ниволумаб най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. По-голямата част от тях, включително тежки реакции, отзвучават след прилагане на подходяща лекарствена терапия или прекратяване на лечението с ниволумаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

В обобщените данни от две проучвания при сквамозен NSCLC (CA209017 и CA209063) най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$ от пациентите) са умора (33%), намален апетит (15%) и гадене (12%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки до умерено тежки (степен 1 или 2).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции съобщени в обобщените данни (n=248) при CA209017 и CA209063 са представени в Таблица 2. Тези реакции са представени по системно-органични класове и честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти със сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) лекувани с ниволумаб 3 mg/kg (CA209017 и CA209063)

Инфекции и инфестации	
Нечести	бронхит, инфекция на горните дихателни пътища
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести	хистиоцитен некротизиращ лимфаденит (болест на Kikuchi)
Нарушения на имунната система	
Нечести	анафилактична реакция, свръхчувствителност, реакция, свързана с инфузията
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипотиреоидизъм
Нечести	адrenalна недостатъчност, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	понижен апетит
Нарушения на нервната система	
Чести	периферна невропатия, главоболие, замаяване
Нечести	миастеничен синдром, полиневропатия
Сърдечни нарушения	
Нечести	тахикардия
Съдови нарушения	
Нечести	васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	пневмонит, диспнея, кашлица
Нечести	белодробна инфилтрация
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене
Чести	диария, стоматит, повръщане, коремна болка, запек, сухота в устата
Нечести	колит, язва на дванадесетопръстника
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	обрив, пруритус
Нечести	уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	мускулно-скелетни болки, ^a артралгия
Нечести	ревматична полимиалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	тубулоинтерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора
Чести	пирексия, едем
Изследвания	
Много чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), ^b повишена аланин аминотрансфераза (ALT), ^b повишена алкална фосфатаза, ^b повишен креатинин, ^b намален брой лимфоцити, ^b намален брой тромбоцити, ^b понижен хемоглобин, ^b хиперкалциемия, ^b хипокалциемия, ^b хиперкалиемия, ^b хипокалиемия, ^b хипомагниезия, ^b хипонатриемия ^b
Чести	повишен общ билирубин, ^b понижен абсолютен брой неутрофили, ^b хипермагниезия, ^b хипернатриемия ^b
Нечести	повишена липаза, повишена амилаза

^a Мускулно-скелетната болка е съставен термин, който включва болки в гърба, болки в костите, мускулно-скелетна болка в градния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, болки във врата, болки в крайниците, болки в челюстта, спинална болка.

^b Честотата отразява процента пациенти с влошаване спрямо изходното ниво при лабораторни изследвания. Вижте "Описание на избрани нежелани реакции; отклонения в лабораторните показатели" по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните имуносвързани нежелани реакции се основават на пациенти, които получават ниволумаб 3 mg/kg в две проучвания при NSCLC (CA209017 и CA209063, вж. точка 5.1). Указанията за лечение на тези нежелани реакции да описани в точка 4.4.

Имуносвързан пневмонит

В CA209017 и CA209063 се съобщава за пневмонит, включително интерстициална белодробна болест при 5,2% (13/248) от пациентите. Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 2,8% (7/248) и 1,6% (4/248) от пациентите. В тези проучвания не се съобщава за нежелани реакции степен 4 и 5. В проучване фаза 1, MDX1106-03, за пневмонит, включително случай степен 4 при 1 пациент, се съобщава при 3/37 пациенти (8,1%) с NSCLC, получаващи ниволумаб 3 mg/kg.

Медианата на времето до настъпване на реакцията е 11,6 седмици (диапазон: 2,6-85,1). Единадесет пациенти са получавали високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон) при медиана на начална доза 1,1 mg/kg (диапазон: 0,5-4,0) за медиана на обща продължителност 4,3 седмици (диапазон: 0,6-13,1). При осем пациенти, включително 4 пациенти със случай степен 3, е трябвало трайно да се прекрати приемът на ниволумаб поради пневмонит. Отшумяване на реакциите настъпва при всички 13 пациенти, при медиана на времето до отшумяване на реакциите 3,9 седмици (диапазон: 0,6-13,4).

Имуносвързан колит

В CA209017 и CA209063 се съобщава за диария или колит при 9,3% (23/248) пациенти. Диария или колит степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 2% (5/248) и 1,6% (4/248) от пациентите. При тези проучвания не са съобщени случаи степен 4 или 5.

Медианата на времето до настъпване на реакцията е 5,6 седмици (диапазон: 0,1-91,0). Трима пациенти, включително 2 пациенти със степен 3 нежелани реакции, са получавали високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон) при медиана на начална доза 0,6 mg/kg (диапазон: 0,4-1,3) средно за 2,0 седмици (диапазон: 1,4-14,1). При един пациент се налага трайно прекратяване на приема на ниволумаб поради диария степен 3. Отшумяване на реакциите настъпва при 19 пациенти (83%), при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,0 седмици (диапазон: 0,1-31,0).

Имуносвързан хепатит

В CA209017 и CA209063 за отклонения в чернодробните функционални показатели се съобщава при 1,2% (3/248) пациенти. Случаи степен 2 се съобщават при 0,4% (1/248) от пациентите. При тези проучвания не са съобщени нежелани реакции степен 3-5.

Медианата на времето до настъпване на реакцията е 25,1 седмици (диапазон: 4,1-31,1). Нито един от тези пациенти не е получавал високи дози кортикостероиди. При един пациент се налага трайно прекратяване на приема на ниволумаб поради повишение на трансаминазите степен 2. Отшумяване на реакциите настъпва при 2 пациенти (67%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 4,1 седмици (диапазон: 2,9-22,3⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

В CA209017 и CA209063 се съобщава за нефрит или бъбречна дисфункция при 3,2% (8/248) пациенти. Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 1,2% (3/248) и 0,4% (1/248) от пациентите. Не се съобщава за нефрит или бъбречна дисфункция степен 4 или 5 в тези проучвания.

Медианата на времето до настъпване на реакцията е 10,5 седмици (диапазон: 2,1-27,0). Двама пациенти, включително един пациент с реакция степен 3 (тубулоинтерстициален нефрит), са получавали високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон) при медиана на начална доза 0,8 mg/kg (диапазон: 0,5-1,2) средно за 5,3 седмици (диапазон: 0,9-9,7).

Отшумяване на реакцията настъпва при 5 пациенти (71%), включително степен 3, при медиана на времето до отшумяване на реакцията 5,9 седмици (диапазон: 0,7- 37,6⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

Имуносвързани ендокринопатии

В СА209017 и СА209063 се съобщава за тиреоидни нарушения, включително хипотиреоидизъм или тиреоидит, при 4,4% (11/248) пациенти. Случаи степен 2 се съобщават при 3,6% (9/248) от пациентите. Не се съобщава за тиреоидни нарушения степен 3-5. Адренална недостатъчност се съобщава при 0,4% (1/248 пациенти; степен 3). Не се съобщава за случаи на хипофизит, захарен диабет или диабетна кетоацидоза при тези проучвания.

Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 17,8 седмици (диапазон: 6,1-33,1). Трима пациенти, включително един пациент с адренална недостатъчност степен 3, са получавали високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон) при медиана на начална доза 1,1 mg/kg (диапазон: 0,5-1,3) в продължение на 2,7 седмици (диапазон: 0,6-4,6). При пациентът със степен 3 се налага трайно прекратяване на приема на ниволумаб. Отшумяване на реакциите настъпва при 6 пациенти (50%) при медиана на времето до отшумяване 20,6 седмици (0,4-47,6⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

Имуносвързан обрив

В СА209017 и СА209063 честотата на обрив е 12,1% (30/248). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 1,6% (4/248) и 0,8% (2/248) от пациентите. Случаи степен 4 или 5 не са съобщавани при тези проучвания.

Медианата на времето до настъпване на реакцията е 8,1 седмици (диапазон: 0,3-51,9). Нито един от тези пациенти не е получавал високи дози кортикостероиди. При двама пациенти (1 с обрив степен 2 и 1 с обрив степен 3) се налага трайно прекратяване на приема на ниволумаб. Отшумяване на реакциите настъпва при 24 пациенти (83%), включително при 2-мата пациенти със случай степен 3, при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,7 седмици (диапазон: 0,1-46,9⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

Реакции, свързани с инфузията

В СА209017 и СА209063 се съобщава за реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията при 1,6% (4/248) от пациентите. За анафилактична реакция степен 3 и за реакция на свръхчувствителност степен 4 се съобщава при 1 пациент, като и двата случая водят до прекратяване на прилагането на лекарствения продукт и отшумяват в процеса на лечение.

Отклонения в лабораторните показатели

В СА209017 и СА209063 процентът пациенти, които са имали промяна от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели степен 3 или 4 е както следва: 13,2% понижен брой лимфоцити, 9% хипонатриемия, 2,9% хиперкалциемия и хиперкалиемия, 2,5% понижен хемоглобин (всички степен 3), 2,0% хипокалиемия, 1,6% намален брой неутрофили, 1,3% хипомагнезиемия, 1,2% хипокалциемия, 0,8% повишен общ билирубин, и 0,4% повишена AST, намален брой тромбоцити, хипермагнезиемия, и хипернатриемия. Не е наблюдавано влошаване до степен 3 или 4 на повишената ALT, повишената алкална фосфатаза и повишения креатинин.

При проучване СА209017, за хиперкалциемия се съобщава по-често при групата на ниволумаб (31/130, 24%), отколкото в групата на доцетаксел (9/124, 7%). Точната причина е неизвестна. Въпреки, че не се съобщава за хиперпаратиреоидизъм в СА209017, може да се помисли за имуносвързан хиперпаратиреоидизъм, особено ако се свързва с хипофосфатемия (съобщава се при 6 пациенти с хиперкалциемия в това проучване).

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува възможност за имунен отговор към ниволумаб. От 497 пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и оценявани за наличие на антитела срещу него, 51 пациенти (10,3%) са позитивни за наличие на антитела,

появили се по време на лечението, определено чрез електрохемилюминисцентен (ECL) анализ. Само 4-ма пациенти (0,8%) са персистиращо позитивни. Неутрализиращи антитела са открити само при 5 (1,0%) от позитивните за антитела проби. Няма доказателство за променен фармакокинетичен профил или профил на токсичност, свързани с развитието на антитела.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране в клиничните проучвания. В случай на предозиране пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и съответно незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, моноклонални антитела. АТС код: L01XC17.

Механизъм на действие

Ниволумаб е имуноглобулин G4 (IgG4) - човешко моноклонално антитяло (HuMAb), което се свързва с рецептор-1 на програмираната смърт (PD-1) и блокира взаимодействието му с PD-L1 и PD-L2. PD-1 рецепторът е отрицателен регулатор на активността на Т-клетките, доказано, че участва в контрола на Т-клетъчния имунен отговор. Ангажирането на PD-1 с PD-L1 и PD-L2 лигандите, които са експресирани в антиген-представящите клетки и може да се експресират чрез тумори или други клетки в туморната микросреда, води до инхибиране на пролиферацията на Т-клетките и секреция на цитокини. Ниволумаб потенцира отговора на Т-клетките, включително антитуморни отговори, чрез блокиране на PD-1, свързвайки се с PD-L1 и PD-L2 лигандите. При модели на сингенни мишки, блокирането на активността на PD-1 води до намаляване на туморния растеж.

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано фаза 3 проучване спрямо доцетаксел (CA209017)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209017). Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст), които са имали прогресия в хода на лечението или след една предишна двойна платина-съдържаща схема на химиотерапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Пациентите са включвани независимо от техния PD-L1 статус. Пациенти с активно автоимунно заболяване, симптоматично интерстициално белодробно заболяване или нелекувани метастази в мозъка, са изключвани от проучването. Пациенти с лекувани метастази в мозъка са включвани, ако неврологичните стойности са възстановени до изходните най-малко 2 седмици преди включване в проучването, и пациентите или не са получавали кортикостероиди, или са на стабилна или намаляваща доза <10 mg дневно еквиваленти на преднизон.

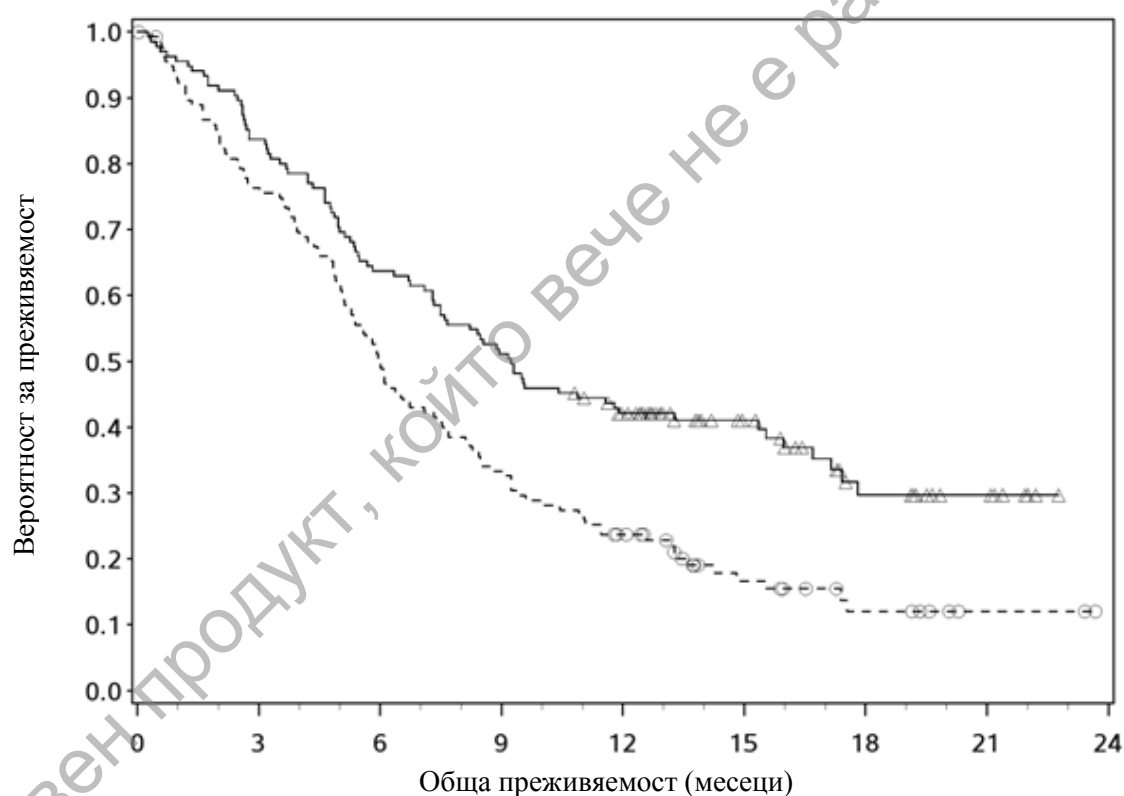
Общо 272 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg (n = 135) приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или доцетаксел (n = 137) 75 mg/m² на всеки

3 седмици. Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Оценяването на туморите съгласно Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), версия 1.1, е проведено 9 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 6 седмици. Първичния измерител на резултата за ефикасност е обща преживяемост (OS). Основните вторични измерители на резултата за ефикасност са степента на обективен отговор (ORR) измерен от изследователя, и преживяемост без прогресия (PFS). Освен това са оценявани подобрението на симптомите и общия здравен статус с помощта на индекса на средния товар на симптома според Скор на симптомите на рака на бял дроб (LCSS) и съответно EQ-5D Визуална аналогова скала (EQ-VAS).

Исходните характеристики обикновено са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 39-85), като 44% са ≥ 65 години, а 11% ≥ 75 години. Повечето пациенти са от бялата раса (93%), мъже (76%). Тридесет и един процента са имали прогресия на заболяването, съобщено като най-добрия отговор към предишна терапевтична схема, а 45% са получавали ниволумаб до 3 месеца след приключване на предишния си цикъл на лечение. Изходният скор за функционален статус по скалата на ECOG е 0 (24%) или 1 (76%).

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 1.

Фигура 1: Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост (OS) (CA209017)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Доцетаксел	137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△— Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 86/135), медиана и 95% CI: 9,23 (7,33, 13,27)

--○-- Доцетаксел (събития: 113/137), медиана и 95% CI: 6,01 (5,13, 7,33)

Наблюдаваната полза по отношение на OS е демонстрирана съответстващо при всички подгрупи пациенти. Преживяемост се наблюдава независимо от това дали пациентите имат тумори, които са определени като PD-L1 отрицателни или PD-L1 положителни (гранична

стойност на експресията върху мембраната на туморните клетки 1%, 5% или 10%). Въпреки това, ролята на този биомаркер (PD-L1 експресия) не е напълно изяснена.

Проучване CA209017 включва ограничен брой пациенти ≥ 75 години (11 в групата на ниволумаб и 18 в групата на доцетаксел). Ниволумаб показва числено по-нисък ефект по отношение на OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76, 4,51), PFS (HR=1,76; 95%-CI: 0,77, 4,05) и ORR (9,1% спрямо 16,7%). Поради малкия размер на извадката, не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 3.

Таблица 3: Резултати за ефикасност (CA209017)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Обща преживяемост		
Събития	86 (63,7)	113 (82,5)
Коефициент на риск		0,59
96,85% CI		(0,43, 0,81)
p-стойност		0,0002
Медиана (95% CI) месеца	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Степен (95% CI) на 12 месеца	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Потвърден обективен отговор	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Съотношение на шансовете		2,64 (1,27, 5,49)
(95% CI)		
p-value		0,0083
Пълен отговор (CR)	1 (0,7%)	0
Частичен отговор (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Стабилно заболяване (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	Не е достигнат (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Преживяемост без прогресия		
Събития	105 (77,8)	122 (89,1)
Коефициент на риск		0,62
95% CI		(0,47, 0,81)
p-стойност		< 0,0004
Медиана (95% CI) (месеци)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Степен (95% CI) на 12 месеца	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

Степента на подобрение на свързаните с болестта симптоми, измерена с LCSS, е сходна между групата на ниволумаб (18,5%) и групата на доцетаксел (21,2%). Средната стойност на EQ-VAS показва увеличение с времето при двете групи, което показва по-добър общ здравен статус за пациентите, които остават на лечение.

Еднораменно фаза 2 проучване (CA209063)

Проучване CA209063 е еднораменно, отворено проучване, проведено при 117 пациенти с локално авансирал или метастатичен сквамозен NSCLC, след две или повече линии на терапия; приложени са сходни критерии за включване както при проучване CA209017.

Ниволумаб 3 mg/kg показва обща степен на повлияване 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), медиана на OS 8,21 месеца (95% CI: 6,05-10,9 месеца) и медиана на PFS 1,87 месеца (95% CI 1,77-3,15 месеца). PFS се изчислява по RECIST версия 1.1. Изчислената степен на преживяемост за 1 година е 41%.

Безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст

Не се съобщава за големи различия по отношение на безопасност и ефикасност между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Данните от пациенти на 75 и повече години са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ниволумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на злокачествени солидни тумори (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ниволумаб е линейна в дозов диапазон от 0,1 до 10 mg/kg. Средната геометрична стойност на клирънса (CL), терминалният полуживот и средната експозиция в стационарно състояние при 3 mg/kg на всеки 2 седмици на ниволумаб са съответно 9,5 ml/h, 26,7 дни и 75,3 $\mu\text{g/ml}$, въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Клирънсът на ниволумаб се повишава при повишаване на телесното тегло. Прилагането на дози, коригирани за телесно тегло, води до приблизително еднакви най-ниски концентрации в стационарно състояние в широк диапазон от стойности на телесното тегло (34-162 kg).

Метаболитният път на ниволумаб не е охарактеризиран. Предполага се, че ниволумаб се разгражда до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин като ендогенния IgG.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма разлика в клирънса на ниволумаб по отношение на възраст, пол, раса, вид на тумора, размер на тумора и чернодробно увреждане. Въпреки, че ECOG статуса, степента на гломерулна филтрация (GFR) на изходно ниво, албумина, телесното тегло и лекото чернодробно увреждане имат ефект върху клирънса на ниволумаб, ефектът не е клинично значим.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на ниволумаб е оценен при пациенти с леко ($\text{GFR} < 90$ и ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), умерено ($\text{GFR} < 60$ и ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), или тежко ($\text{GFR} < 30$ и ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{GFR} \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) при популационни фармакокинетични анализи. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Данните от пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на ниволумаб е оценен при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $1,0 \times$ до $1,5 \times$ ГГН или $\text{AST} > \text{ГГН}$ според определените от Националния институт за ракови заболявания критерии за чернодробна дисфункция, n = 92) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин и $\text{AST} \leq \text{ГГН}$; n = 804) при популационни фармакокинетични анализи. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко чернодробно увреждане и с нормална чернодробна функция. Ниволумаб не е проучван при пациенти с умерено (общ билирубин $> 1,5 \times$ до 3 пъти ГГН с всякакво отклонение в AST) или

тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти ГГН с всякакво отклонение в AST) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията води до нарушаване на поносимостта към фетуса и увеличаване на случаите на загуба на фетуса. Ефектите на ниволумаб върху пренаталното и постнаталното развитие са оценени при маймуни, които са получавали ниволумаб два пъти седмично от началото на органогенезата през първия триместър на бременността до раждането, при нива на експозиция 8 или 35 пъти по-високи от наблюдаваните при клинична доза 3 mg/kg ниволумаб (въз основа на AUC). Наблюдава се увеличаване на случаите на дозозависима загуба на фетуса и повишена неонатална смъртност от началото на третия триместър.

Останалите от потомството на третирани с ниволумаб женски са оцелели до планирания термин, без клинични признаци за свързани с лечението нежелани ефекти, промени в нормалното развитие, ефекти върху теглото на органите, или макроскопски и микроскопски патологични промени. Резултатите по отношение на показателите за растеж, както и параметрите за тератогенност, невроповеденчески, имунологични параметри и параметрите на клиничната патология през целия 6-месечен постнатален период са сравними с контролната група. Въпреки това, въз основа на механизма на действие, експозицията на фетуса на ниволумаб може да повиши риска от поява на имуносвързани нарушения или промяна на нормалния имунен отговор, като са докладвани и имуносвързани нарушения при PD-1 нокаут мишки.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с ниволумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат
Натриев хлорид
Манитол (E421)
Пентетова киселина (диетилентриаминпентаоцетна киселина)
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Ниволумаб BMS не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти в една и съща система за интравенозна инфузия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
2 години

След отваряне

От микробиологична гледна точка, след отваряне, лекарственият продукт трябва да се приложи чрез инфузия или да се разрежи и приложи чрез инфузия незабавно.

След приготвяне на инфузията

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, доказана е химична и физична стабилност при употреба на Ниволумаб BMS за 24 часа при температура от 2°C до 8°C на защитено от светлина място и максимум за 4 часа при 20°C - 25°C при дневна светлина (този 4-часов период от целия 24- часов период трябва да включва и периода на приложение на продукта).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след приготвяне на инфузията вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

4 ml концентрат в 10 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и тъмно синя отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка по 1 флакон.

10 ml концентрат в 10 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и сива отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка по 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да се приготвя от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептика.

Приготвяне и прилагане

Изчисляване на дозата

Предписаната доза за пациента се дава в mg/kg. На база на предписаната доза, трябва да се изчисли общата доза, която ще бъде прилагана. Възможно е да бъде необходим повече от един флакон Ниволумаб BMS концентрат, за приготвяне на общата доза за пациента.

- Общата доза ниволумаб в mg = теглото на пациента в kg × предписаната доза в mg/kg.
- Обемът на Ниволумаб BMS концентрат за приготвяне на дозата (ml) = общата доза в mg, разделена на 10 (концентрацията на Ниволумаб BMS концентрат е 10 mg/ml).

Приготвяне на инфузията

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията. Инфузията трябва да се приготвя в ламинарен бокс или друг обезопасен бокс при стандартни предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства.

Ниволумаб BMS може да се използва за интравенозно приложение:

- без разреждане, след прехвърляне в инфузионен контейнер като се използва подходяща стерилна спринцовка; или
- след разреждане до концентрации, не по-ниски от 1 mg/ml. Крайната концентрация на инфузионния разтвор трябва да бъде между 1 и 10 mg/ml. Ниволумаб BMS концентрат може да се разреди с:
 - натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или
 - глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

СТЪПКА 1

- Огледайте Ниволумаб BMS концентрат за наличие на частици или промяна в цвета. Не разклащайте флакона. Ниволумаб BMS концентрат е бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици.

- Изтеглете необходимия обем Ниволумаб BMS концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка.

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или инфузионен контейнер (PVC или полиолефин).
- При необходимост разрежете с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете леко инфузията чрез завъртане с ръка. Не разклащайте..

Приложение

Ниволумаб BMS инфузия не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус инжекция.

Ниволумаб BMS инфузия се прилага интравенозно за период от 60 минути.

Ниволумаб BMS инфузия не трябва да се прилага по едно и също време с други средства в една и съща интравенозна система. Използвайте отделна инфузионна система за инфузията.

Използвайте инфузионна система и in-line стерилен, апиrogenен филтър с ниско протеинно свързване (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm).

Ниволумаб BMS инфузия е съвместима с PVC контейнери и полиолефинови контейнери, стъклени бутилки, PVC инфузионни системи и in-line филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

След прилагане на дозата ниволумаб, промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1026/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire
03801
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Ниволумаб BMS във всяка държава членка, притежателя на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува с националните компетентни органи

съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, условия за разпространение, както и всички други аспекти на програмата. Обучителната програма е насочена към повишаване на осведомеността относно потенциалните имуномедиирани нежелани реакции, свързани с употребата на Ниволумаб BMS, как могат да бъдат овладени и как да бъде повишена информираността на пациентите или грижещите се за тях относно признаците и симптомите, свързани с началото на тези нежелани събития. ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Ниволумаб BMS се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/грижещи се за пациенти, от които се очаква да предписват и използват Ниволумаб BMS, имат достъп до/получават следния обучителен пакет:

- Материал за обучение на лекаря
- Сигнална карта на пациента

Материалът за обучение на лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за овладяване на нежелани реакции

Ръководството за овладяване на нежелани реакции трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Съответна информация (напр. сериозност, тежест, честота, време за развитие, обратимост на нежеланото събитие, както е приложимо) за следните съображения за безопасност:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан нефрит или бъбречна дисфункция
 - Имуносвързани ендокринопатии
 - Имуносвързан обрив
 - Други имуносвързани нежелани реакции
- Подробности за това как да се сведе до минимум съображението за безопасност чрез подходящо наблюдение и лечение
- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
- Лечението с Ниволумаб BMS може да повиши риска от:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан нефрит или бъбречна дисфункция
 - Имуносвързани ендокринопатии
 - Имуносвързан обрив
 - Други имуносвързани нежелани реакции
- Признаци и симптоми, свързани със съображението за безопасност и кога трябва да се потърси помощ от медицински специалист
- Данни за контакт на лекаря, предписал Ниволумаб BMS
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
1. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ППУ трябва да подаде актуализирани данни за OS за проучване CA209017: рандомизирано фаза 3 проучване на ниволумаб спрямо доцетаксел при участници с авансирал или метастатичен сквамозен NSCLC, който са имали прогресия на заболяването по време или след предварителна химиотерапевтична схема с двойна комбинация на базата на платина.	Актуализираните данни трябва да бъдат подадени до 31 декември 2015 г.
2. Стойността на биомаркерите за предсказване на ефикасността на ниволумаб трябва да се проучи допълнително и по-специално: 1. Да бъде продължено проучването на оптималната гранична стойност за позитивен резултат за PD-L1 въз основа на установения метод за анализ, използвана за по-нататъшно изясняване на значимостта му при прогнозиране на ефикасността на ниволумаб. Тези анализи ще бъдат проведени в проучвания CA209037 и CA209066 при пациенти с авансирал меланом. 2. Да бъде проведено допълнително проучване на значимите биомаркери, различни от статуса на PD-L1 експресия, на ниво мембрана на туморните клетки чрез ИНС, като прогностични за ефикасността на ниволумаб (например, други методи/анализи и свързаните с тях гранични стойности, които могат да се окажат по-чувствителни и специфични при прогнозирането на отговор към лечението въз основа на PD-L1, PD-L2, тумор-инфилтриращи лимфоцити с измерване на CD8⁺T плътност, РНК сигнатура и т.н.). Тези допълнителни анализи на биомаркерите са засегнати в проучвания CA209-038 и CA209-066. 3. Да бъде допълнително проучена връзката между PDL-1 и PDL-2 експресията във фаза 1 (CA209009, CA209038 и CA209064), в периода след разрешаване за употреба. 4. Да бъде продължено проучването на асоциативните анализи между PDL-1 и PDL-2 експресията, проведено в проучване CA209-066. 5. Да бъде проведено допълнително проучване, в периода след разрешаване за употреба, на възможната промяна на PD-L1 статуса на тумора по време на лечението и/или на прогресията на тумора в проучвания CA209-009, CA209-038 и CA209-064.	30 септември 2015 г. 30 септември 2017 г. 31 март 2017 г. 31 декември 2017 г. 30 септември 2017 г.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ниволумаб BMS 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
ниволумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Един флакон от 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.
Един флакон от 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1026/001 40 mg флакон

EU/1/15/1026/002 100 mg флакон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ниволумаб BMS 10 mg/ml стерилен концентрат
ниволумаб
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ниволумаб BMS 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор ниволумаб (nivolumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите сигналната карта с Вас по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ниволумаб BMS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ниволумаб BMS
3. Как да използвате Ниволумаб BMS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ниволумаб BMS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ниволумаб BMS и за какво се използва

Ниволумаб BMS е лекарствен продукт, който се използва за лечение на авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (вид рак на белия дроб) при възрастни. Той съдържа активното вещество ниволумаб, което представлява моноклонално антитяло, вид белтък, създаден да разпознава и да се свързва към специфично таргетно вещество в организма.

Ниволумаб се свързва към таргетен белтък наречен рецептор-1 на програмираната смърт (PD-1), който може да прекрати активността на Т клетките (вид бели кръвни клетки, които съставят част от имунната система, естествените защитни сили на организма). Свързвайки се с PD-1, ниволумаб блокира неговото действие и предотвратява прекратяването на активността на Т клетките. Това подпомага повишаването на тяхната активност срещу белодробните ракови клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ниволумаб BMS

Не трябва да Ви се прилага Ниволумаб BMS

- ако сте **алергични** към ниволумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). **Говорете с Вашия лекар**, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате Ниволумаб BMS тъй като може да причини:

- **Проблеми с белите дробове**, като затруднено дишане или кашлица. Те могат да бъдат признаци на възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест).

- **Диария** (воднисти, кашави или меки изпражнения) или симптоми на **възпаление на червата** (колит), като например стомашна болка и слуз или кръв в изпражненията.
- **Възпаление на черния дроб (хепатит)**. Признаците и симптомите на хепатит включват отклонения в чернодробните функционални показатели, пожълтяване на бялото на очите или кожата (жълтеница), болка от дясната страна на корема или умора.
- **Възпаление или проблеми с бъбреците**. Признаците и симптомите включват отклонения в бъбречните функционални показатели или намален обем на урината.
- **Проблеми с жлезите, произвеждащи хормони** (включително хипофизната, щитовидната и надбъбречните жлези) които могат да повлияят на функционирането на тези жлези. Признаците и симптомите за нарушена функция на тези жлези включват умора (лесна уморяемост), промени в телесното тегло или главоболие и зрителни нарушения.
- **Диабет** (симптомите включват прекомерна жажда, отделяне на значително увеличено количество урина, повишаване на апетита, заедно със загуба на тегло, чувство на умора, сънливост, слабост, депресия, раздразнителност и общо неразположение) или **диабетна кетоацидоза** (киселина в кръвта, вследствие на диабета).
- **Възпаление на кожата**, което може да доведе до появата на обрив и сърбеж.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някои от тези признаци или симптоми, или ако те се влошат. **Не се опитвайте да лекувате сами симптомите си с други лекарства.** Вашият лекар може

- да Ви даде други лекарства, за да предотврати усложнения и да облекчи симптомите,
- да отложи приложението на следващата доза Ниволумаб BMS или
- изобщо да прекрати лечението Ви с Ниволумаб BMS.

Моля имайте предвид, че появата на тези признаци и симптоми **може понякога да се забави** и те да се развият седмици или месеци след приложението на последната доза. Преди лечението, Вашият лекар ще изследва общото Ви здравословно състояние. По време на лечението ще Ви бъдат правени **изследвания на кръвта**.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Ниволумаб BMS ако:

- са Ви казали, че **ракът се е разпространил в мозъка**
- страдате от **автоимунно заболяване** (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки);
- сте имали предшестващо **възпаление на белите дробове**;
- сте взимали **лекарства, потискащи имунната система**.

Деца и юноши

Ниволумаб BMS не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Ниволумаб BMS

Преди употребата на Ниволумаб BMS, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства, потискащи имунната система, като например кортикостероиди, тъй като тези лекарства могат да повлияят ефекта на Ниволумаб BMS. Въпреки това, когато сте на лечение с Ниволумаб BMS, Вашият лекар може да Ви назначи кортикостероиди, с цел да се намалят някои възможни нежелани реакции, които можете да получите по време на лечението, като това няма да повлияе ефекта на лекарството.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. **Не приемайте други лекарства** по време на лечението без първо да се посъветвате с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Преди употребата на това лекарство **информирайте Вашия лекар** ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, планирате бременност или кърмите.

Не използвайте Ниволумаб BMS, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви каже изрично да го използвате. Ефектите на Ниволумаб BMS при бременни не са известни, но е възможно активното вещество, ниволумаб, да увреди плода.

- Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате **ефективна контрацепция** по време на лечение с Ниволумаб BMS и в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза на Ниволумаб BMS.
- Ако забременеете по време на лечението с Ниволумаб BMS **информирайте Вашия лекар**.

Не е известно дали ниволумаб преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. **Попитайте Вашия лекар** дали можете да кърмите по време на лечение с Ниволумаб BMS или след него.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност ниволумаб да повлияе Вашата способност за шофиране и работа с машини; все пак е необходимо повишено внимание при извършване на тези дейности, докато не се уверите, че ниволумаб няма нежелани ефекти при Вас.

Ниволумаб BMS съдържа натрий

Информирайте Вашия лекар, ако сте на диета с ограничен прием на натрий (сол), преди приложението на Ниволумаб BMS. Това лекарство съдържа 2,5 mg натрий на ml концентрат.

Ще намерите тази информация и в сигналната карта на пациента, предоставена от Вашия лекар. Важно е да носите тази сигнална карта и да я показвате на партньора си или на Вашия болногледач.

3. Как да използвате Ниволумаб BMS

Какво количество Ниволумаб BMS се прилага

Количеството Ниволумаб BMS което ще Ви бъде приложено, ще се изчислява на базата на Вашето телесно тегло. Препоръчителната доза е 3 mg ниволумаб на килограм телесно тегло. В зависимост от Вашата доза, подходящото количество Ниволумаб BMS ще се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, преди употреба. За получаване на необходимата доза може да е необходим повече от един флакон Ниволумаб BMS.

Как се прилага Ниволумаб BMS

Лечението с Ниволумаб BMS ще се прилага в болница или клиника под наблюдението на лекар специалист.

Ниволумаб BMS ще Ви се прилага като инфузия (капково вливане) във вената (интравенозно) за период от 60 минути на всеки 2 седмици. Вашият лекар ще продължи да Ви прилага Ниволумаб BMS докато имате полза от него или докато развиете непоносимост към лечението.

Ако сте пропуснали доза Ниволумаб BMS

Много важно е да спазвате всички определени часове за прилагане на Ниволумаб BMS. Ако сте пропуснали определен час, попитайте Вашия лекар за кога се планира следващата доза.

Ако сте спрели употребата на Ниволумаб BMS

Спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството. Не спирайте лечението с Ниволумаб BMS преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за Вашето лечение или такива, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

Трябва да познавате важните симптоми на възпалението. Ниволумаб BMS действа върху имунната система и може да причини възпаление в някои части на тялото. Възпалението може да причини сериозни увреждания на организма, като някои възпалителни заболявания могат да бъдат животозастрашаващи и да изискват лечение или спиране на лечението с ниволумаб.

Следните нежелани реакции са съобщени при клинични проучвания с ниволумаб:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намален апетит
- Гадене
- Усещане за умора или слабост

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Понижена функция на щитовидната жлеза, което може да причини умора или повишение на телесното тегло
- Възпаление на нервите, което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката, главоболие, замаяност
- Възпаление на белите дробове (пневмонит), което се характеризира с кашлица и затруднено дишане, задух (диспнея), кашлица
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), афти и херпеси (стоматит), повръщане, стомашна болка, запек, сухота в устата
- Кожен обрив, сърбеж
- Болки в мускулите, костите и ставите
- Повишена температура, едем (подуване)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Бронхит, инфекции на горните дихателни пътища
- Заболяване, което причинява възпаление или уголемяване на лимфен възел (болест на Кикучи)
- Алергична реакция, реакции свързани с приема на лекарството
- Неправилно функциониране на надбъбречните жлези, възпаление на щитовидната жлеза
- Състояние, при което мускулите отслабват и се изморяват лесно (миастеничен синдром), увреждане на нервите в различни части на тялото, което може да доведе до намалена чувствителност или да засегне движението
- Учестен пулс
- Възпаление на кръвоносните съдове
- Течност в белите дробове
- Възпаление на червата (колит), язва на тънките черва
- Уртикария (сърбящ, надигнат обрив)
- Възпаление на мускулите, причиняващо болка или скованост
- Бъбречно заболяване, бъбречна недостатъчност.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някои от описаните по-горе нежелани реакции. Не се опитвайте да лекувате сами симптомите с други лекарства.

Промени в лабораторните показатели

Ниволумаб BMS може да причини промени в резултатите от изследванията, предписани от Вашия лекар. Тези промени включват:

- Намален брой на червените кръвни клетки (които пренасят кислород), белите кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекцията) или тромбоцитите (клетки, които подпомагат кръвосъсирването)

- Отклонения в чернодробните функционални показатели (увеличени количества от чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на билирубин)
- Отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени нива на креатинин в кръвта)
- Повишени нива на калций, калий, магнезий или натрий в кръвта
- Повишено ниво на ензима, който разгражда липидите и на ензима, който разгражда нишестето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ниволумаб BMS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ниволумаб BMS

- Активното вещество е ниволумаб.
Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ниволумаб.
Един флакон съдържа 40 mg (в 4 ml) или 100 mg (в 10 ml) ниволумаб.
- Другите съставки са натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид (вижте точка 2 „Ниволумаб BMS съдържа натрий”), манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Ниволумаб BMS и какво съдържа опаковката

Ниволумаб BMS концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици.

Предлага се в опаковки, които съдържат 1 флакон от 4 ml или 1 флакон от 10 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Обединено кралство

Производител

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне и приложение на Ниволумаб BMS

Лекарственият продукт трябва да се приготвя от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептика.

Изчисляване на дозата

Предписаната доза за пациента се дава в mg/kg. На база на предписаната доза, трябва да се изчисли общата доза, която ще бъде прилагана. Възможно е да бъде необходим повече от един флакон Ниволумаб BMS концентрат, за приготвяне на общата доза за пациента.

- **Общата доза ниволумаб** в mg = теглото на пациента в kg × предписаната доза в mg/kg.
- **Обемът на Ниволумаб BMS концентрат** за приготвяне на дозата (ml) = общата доза в mg, разделена на 10 (концентрацията на Ниволумаб BMS концентрат е 10 mg/ml).

Приготвяне на инфузията

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията. Инфузията трябва да се приготвя в ламинарен бокс или друг обезопасен бокс при стандартни предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства.

Ниволумаб BMS може да се използва за интравенозно приложение:

- **без разреждане**, след прехвърляне в инфузионен контейнер като се използва подходяща стерилна спринцовка; или
- **след разреждане** до концентрации, не по-ниски от 1 mg/ml. Крайната концентрация на инфузионния разтвор трябва да бъде между 1 и 10 mg/ml. Ниволумаб BMS концентрат може да се разрежи с:
 - натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или

- глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

СТЪПКА 1

- Огледайте Ниволумаб BMS концентрат за наличие на частици или промяна в цвета. Не разклащайте флакона. Ниволумаб BMS концентрат е бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици.
- Изтеглете необходимия обем Ниволумаб BMS концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка.

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или инфузионен контейнер (PVC или полиолефин).
- При необходимост разредете с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете леко инфузията чрез завъртане с ръка. Не разклащайте.

Приложение

Ниволумаб BMS инфузия не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус инжекция.

Ниволумаб BMS инфузия се прилага **интравенозно за период от 60 минути**.

Ниволумаб BMS инфузия не трябва да се прилага по едно и също време с други средства в една и съща интравенозна система. Използвайте отделна инфузионна система за инфузията.

Използвайте инфузионна система и in-line стерилен, апиrogenен филтър с ниско протеинно свързване (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm).

Ниволумаб BMS инфузия е съвместима с:

- PVC контейнери
- Полиолефинови контейнери
- Стъклени бутилки
- PVC инфузионни системи
- In-line филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

След прилагане на дозата, промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворен флакон

Ниволумаб BMS трябва да се **съхранява в хладилник** (2°C до 8°C). Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазват от светлина. Ниволумаб BMS не трябва да се замразява.

Не използвайте Ниволумаб BMS след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Ниволумаб BMS инфузия

Ниволумаб BMS трябва да се инфузира до 24 часа след приготвяне. Ако не се използва незабавно, разтворът може да се съхранява в хладилник (2°C-8°C), предпазван от светлина или до 24 часа [максимум 4 часа от общо 24 часа могат да бъдат на стайна температура (20°C-25°C) и стайна светлина]. Други срокове и условия на съхранение са изцяло на отговорността на потребителя.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба