

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje nivolumabum 10 mg.

Jedna 4ml lahvička obsahuje nivolumabum 40 mg.

Jedna 10ml lahvička obsahuje nivolumabum 100 mg.

Nivolumab je produkován v buňkách vaječníků čínských křečků rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml tohoto koncentrátu obsahuje 0,1 mmol (nebo 2,5 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 340 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nivolumab BMS je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a řídit lékař se zkušenostmi s léčbou nádorů.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Nivolumab BMS je 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší.

Zvyšování nebo snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušení nebo vysazení dávky. Pokyny pro trvalé ukončení léčby nebo přerušení dávek jsou uvedeny v Tabulce 1. Podrobné pokyny pro řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 1: Doporučená úprava léčby přípravkem Nivolumab BMS

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida 2. stupně	Vysaďte přípravek Nivolumab BMS, dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete podávání přípravku Nivolumab BMS.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida 2. nebo 3. stupně	Vysaďte přípravek Nivolumab BMS, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete podávání přípravku Nivolumab BMS.
Imunitně podmíněná hepatitida	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Vysaďte přípravek Nivolumab BMS, dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Zvýšení AST, ALT, nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete podávání přípravku Nivolumab BMS.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu 2. nebo 3. stupně	Vysaďte přípravek Nivolumab BMS, dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Zvýšení kreatininu 4. stupně	Trvale ukončete podávání přípravku Nivolumab BMS.
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatické endokrinopatie (včetně hypotyreózy, hypertyreózy, hypofyzitidy, nedostatečnosti nadledvin a diabetu)	Vysaďte přípravek Nivolumab BMS, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu. Léčba přípravkem Nivolumab BMS by měla pokračovat v případě hormonální substituční léčby ^a do doby, dokud nejsou přítomny žádné symptomy.
Imunitně podmíněná vyrážka	Vyrážka 3. stupně	Vysaďte přípravek Nivolumab BMS, dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Vyrážka 4. stupně	Trvale ukončete podávání přípravku Nivolumab BMS.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.

Přípravek Nivolumab BMS musí být také trvale vysazen kvůli imunitně podmíněným nežádoucím účinkům 2. a 3. stupně, které přetrvávají i po úpravách léčby (viz bod 4.4), nebo kvůli nemožnosti snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně.

Pacienti léčení přípravkem nivolumab BMS musí dostat kartu pacienta a informace o rizicích přípravku Nivolumab BMS. (viz také příbalová informace).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nivolumab BMS u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2). Data získaná sledováním pacientů ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

Porucha funkce ledvin

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

Porucha funkce jater

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů se středně závažnou či závažnou poruchou funkce jater jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace. Přípravek Nivolumab BMS musí být podáván s opatrností pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ násobek až 3násobek horní hranice normálu [upper limit of normal - ULN] a jakékoli zvýšení AST) nebo u pacientů s závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 násobek ULN a jakékoli zvýšení AST).

Způsob podání

Přípravek Nivolumab BMS je určen pouze k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. Infuze se musí podávat přes sterilní, nepyrogeenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny a s póry o velikosti 0,2-1,2 μm .

Přípravek Nivolumab BMS se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Celková požadovaná dávka přípravku Nivolumab BMS se může podávat v infuzi přímo jako roztok s koncentrací 10 mg/ml, nebo může být naředěna až na 1 mg/ml roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce.

Návod k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně do 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek nivolumabu se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby nivolumabem.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nežádoucího účinku. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy. Nivolumab nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K zabránění

oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.

V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být nivolumab trvale vysazen.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální onemocnění plic, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být monitorovány známky a příznaky pneumonitidy, jako jsou rentgenové změny (např. ohniskové opacity mléčného skla, ložiskové filtráty), dušnost a hypoxie. Je třeba vyloučit infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním.

U pneumonitidy 3. nebo 4. stupně se musí ukončit podávání nivolumabu trvale a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně.

U (symptomatické) pneumonitidy 2. stupně má být nivolumab vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně a musí být trvale ukončeno podávání nivolumabu.

Imunitně podmíněná kolitida

Při léčbě nivolumabem byly pozorovány závažné průjemy nebo kolitida (viz bod 4.8). Pacienti s průjmem a dalšími symptomy kolitidy, jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici, mají být monitorováni. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

U průjmu nebo kolitidy 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání nivolumabu a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 3. stupně má být nivolumab vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

U průjmu nebo kolitidy 2. stupně by má být nivolumab vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, je třeba podat kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná hepatitida

Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná hepatitida. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky hepatitidy, jako je zvýšení aminotransferáz a celkového bilirubinu. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení aminotransferáz nebo celkového bilirubinu 3. a 4. stupně musí být podávání nivolumabu trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení aminotransferáz nebo celkového bilirubinu 2. stupně má být nivolumab vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná nefritida nebo renální dysfunkce

Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná nefritida či renální dysfunkce (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky nefritidy a renální dysfunkce. U většiny pacientů dochází k asymptomatickému nárůstu kreatininu v séru. Etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení kreatininu v séru 4. stupně musí být podávání nivolumabu trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně má být nivolumab vysazen a nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1 - 2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Při léčbě nivolumabem byly pozorovány závažné endokrinopatie jako hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatečnost nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus a diabetická ketoacidóza.

Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a kvůli změnám funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení). Pacienti mohou trpět únavou, bolestmi hlavy, změnami duševního stavu, bolestmi břicha, neobvyklými střevními projevy a hypotenzí, nebo nespecifickými symptomy, které se mohou podobat jiným příčinám jako mozkovým metastázám nebo základnímu onemocnění. Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

U symptomatické hypotyreózy má být nivolumab vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy. U symptomatické hypertyreózy má být nivolumab vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba methimazole. Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů, je-li třeba. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.

U symptomatické nedostatečnosti nadledvin má být nivolumab vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba kortikosteroidy. Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající léčba kortikosteroidy.

U symptomatické hypofyzitidy má být nivolumab vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů, je-li třeba. Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.

U symptomatického diabetu má být nivolumab vysazen a dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem.

Imunitně podmíněná vyrážka

Při léčbě nivolumabem byla pozorována závažná vyrážka, která může být imunitně podmíněná (viz bod 4.8). Podávání nivolumabu má být přerušeno při vyrážce 3. stupně a ukončeno při stupni 4. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávce 1 až 2 mg/kg/den prednisonu.

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití nivolumabu u pacientů, kteří prodělali závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky na předchozí léčbu jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených nivolumabem v klinických studiích napříč různými dávkováním a typům nádorů: pankreatitida, uveitida, demyelinizace, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), syndrom Guillain-Barré, hypopituitarismus a myastenický syndrom.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a má být zahájena léčba kortikosteroidy. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Podávání nivolumabu musí být trvale ukončeno v případě výskytu jakéhokoliv opakujícího se závažného imunitně podmíněného nežádoucího účinku nebo jakéhokoliv život ohrožujícího imunitně podmíněného nežádoucího účinku.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích byly hlášeny závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). V případě závažných reakcí na infuzi musí být infuze nivolumabu přerušena a poskytnuta odpovídající medicínská léčba. Pacientům s mírnou nebo středně závažnou reakcí na infuzi může být nivolumab podán pod pečlivým dohledem.

Zvláštní populace

Pacienti se skóre základního onemocnění ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázemi nebo autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z klinických hodnocení na NSCLC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního rizika a prospěchu.

Pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 0,1 mmol (nebo 2,5 mg) sodíku. Toto je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů na dietě s omezeným příjmem sodíku.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek Nivolumab BMS se musí seznámit s Informací pro lékaře a Průvodcem zvládnutím nežádoucích účinků. Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem Nivolumab BMS. Pacientovi bude poskytnuta Karta pacienta vždy, když mu bude přípravek předepsán.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, studie farmakokinetických interakcí tedy nebyly provedeny. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky, nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu.

Jiné formy interakce

Systémová imunosuprese

Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv na počátku, před zahájením léčby nivolumabem, je třeba se vyhnout, protože může existovat jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použita po spuštění léčby nivolumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Předběžné výsledky nenaznačují, že by systémová imunosuprese po zahájení léčby nivolumabem vylučovala odpověď nivolumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití nivolumabu u těhotných žen nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). O humánním IgG4 je známo, že prochází placentární bariérou; nivolumab je IgG4, proto je možné, že nivolumab přechází z matky na vyvíjející se plod. Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Účinnou antikoncepci je třeba používat nejméně po dobu 5 měsíců od poslední dávky přípravku Nivolumab BMS.

Kojení

Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků včetně protilátek může být vylučováno do mateřského mléka, riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem.

Fertilita

Studie hodnotící vliv nivolumabu na fertilitu nebyly provedeny. Proto není účinek nivolumabu na fertilitu mužů a žen znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podle farmakodynamických vlastností nivolumabu není pravděpodobné, že by nivolumab ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že by kvůli možným nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), měli řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností, dokud si nebudou jisti, že na ně nivolumab nemá nežádoucí vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nivolumab je nejčastěji spojován s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většinu z nich, včetně závažných reakcí, lze vyřešit zahájením odpovídající léčby nebo ukončením podávání nivolumabu (viz "Popis vybraných nežádoucích účinků" níže).

V datovém souboru sloučeném ze dvou studií zkoumajících skvamózní NSCLC (CA209017 a CA209063) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$ pacientů) únava (33%), snížená chuť k jídlu (15 %) a nauzea (12 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru ($n=248$) z klinických studií CA209017 a CA209063, jsou uvedeny v Tabulce 2. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů s NSCLC léčených nivolumabem v dávce 3 mg/kg (CA209017 a CA209063)

Infekce a infestace	
Méně časté	bronchitida, infekce horních cest dýchacích
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté	histiocytární nekrotizující lymfadenitida (Kikuchiho lymfadenitida)
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	anafylaktické reakce, hypersensitivita, reakce na infuzi
Endokrinní poruchy	
Časté	hypotyreóza
Méně časté	nedostatečnost nadledvin, tyroiditida
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	
Časté	periferní neuropatie, bolest hlavy, závratě
Méně časté	myastenický syndrom, polyneuropatie
Srdeční poruchy	
Méně časté	tachykardie
Cévní poruchy	
Méně časté	vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	pneumonitida, dyspnoe, kašel
Méně časté	infiltrace plic
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	nauzea
Časté	průjem, stomatitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech
Méně časté	kolitida, peptický vřed
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	vyrážka, svědění
Méně časté	kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	muskuloskeletální bolest ^a , artralgie
Méně časté	polymyalgia rheumatica
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	tubulointersticiální nefritida, selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava
Časté	horečka, otok
Vyšetření	
Velmi časté	zvýšená hladina AST ^b , zvýšená hladina ALT ^b , zvýšená alkalická fosfatáza ^b , zvýšený kreatinin ^b , snížené lymfocyty ^b , snížený počet destiček ^b , snížený hemoglobin ^b , hyperkalcemie ^b , hypokalcemie ^b , hyperkalemie ^b , hypokalemie ^b , hypomagnezemie ^b , hyponatremie ^b
Časté	zvýšený celkový bilirubin ^b , snížený absolutní počet neutrofilů ^b , hypermagnezemie ^b , hypernatremie ^b
Méně časté	zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny amylázy

^a Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolesti zad, bolesti kostí, muskuloskeletální bolesti hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest krku, bolest končetin, bolest v čelisti, bolesti páteře.

^b Frekvence odrážejí procento pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz "Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality" níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících imunitně podmíněných nežádoucích účincích vychází z údajů u pacientů, kteří užívali nivolumab v dávce 3 mg/kg ve dvou studiích s NSCLC (CA209017 a CA209063, viz bod 5.1). Pokyny pro řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění, hlášen u 5,2 % pacientů (13/248). Nežádoucí účinky stupně 2 a 3 byly hlášeny u 2,8 % (7/248) resp. u 1,6 % (4/248) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti. Ve studii fáze 1 MDX1106-03 byla pneumonitida, včetně nežádoucího účinku stupně 4 u 1 pacienta, hlášena u 3/37 pacientů s NSCLC (8,1%), kteří dostávali nivolumab 3 mg/kg.

Střední čas do nástupu byl 11,6 týdnů (rozpětí: 2,6-85,1). Jedenáct pacientů dostalo vysoké dávky kortikosteroidů (odpovídající nejméně 40 mg prednisonu) se zahajovací dávkou (medián) 1,1 mg/kg (rozpětí: 0,5-4,0) po dobu celkem 4,3 týdnů (medián) (rozpětí: 0,6-13,1). U osmi pacientů s pneumonitidou, včetně čtyř s nežádoucím účinkem 3. stupně závažnosti, bylo nutné trvale ukončit podávání nivolumabu. K vyléčení došlo u všech 13 pacientů se střední dobou do vyléčení 3,9 týdnů (rozpětí: 0,6-13,4).

Imunitně podmíněná kolitida

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt průjmu či kolitidy hlášen u 9,3 % pacientů (23/248). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 2 % (5/248), resp. 1,6 % (4/248) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední čas do nástupu byl 5,6 týdnů (rozpětí: 0,1-91,0). Tři pacienti, včetně dvou s nežádoucím účinkem 3. stupně závažnosti, dostali vysoké dávky kortikosteroidů (odpovídající nejméně 40 mg prednisonu) se zahajovací dávkou (medián) 0,6 mg/kg (rozpětí: 0,4-1,3) po dobu 2 týdnů (rozpětí: 1,4-14,1). U jednoho pacienta s průjmem 3. stupně závažnosti bylo nutné trvale ukončit podávání nivolumabu. K vyléčení došlo u 19 pacientů (83%), střední doba do vyléčení byla 2,0 týdny (rozpětí: 0,1-31,0).

Imunitně podmíněná hepatitida

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 1,2 % pacientů (3/248). Nežádoucí účinky stupně 2 byly hlášeny u 0,4 % (1/248) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 3.-5. stupně závažnosti.

Střední čas do nástupu byl 25,1 týdnů (rozpětí: 4,1-31,1). Žádný z těchto pacientů nedostal vysoké dávky kortikosteroidů. U jednoho pacienta se zvýšenými aminotransferázami 2. stupně závažnosti bylo nutné trvale ukončit podávání nivolumabu. K vyléčení došlo u 2 pacientů, střední doba do vyléčení byla 4,1 týdny (rozpětí: 2,9-22,3⁺); ⁺ označuje cenzurované sledování.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 3,2 % pacientů (8/248). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,2 % (3/248), resp. 0,4% (1/248) pacientů. V těchto studiích nebyla hlášena nefritida či renální dysfunkce 4. nebo 5. stupně závažnosti.

Střední čas do nástupu byl 10,5 týdnů (rozpětí: 2,1-27,0). Dva pacienti, včetně jednoho s nežádoucím účinkem 3. stupně závažnosti (tubulointersticiální nefritida), dostali vysoké dávky kortikosteroidů (odpovídající nejméně 40 mg prednisonu) zahajovací dávkou (medián) 0,8 mg/kg (rozpětí: 0,5-1,2) po dobu 5,3 týdnů (rozpětí: 0,9-9,7). K vyléčení došlo u 5 pacientů (71%), včetně zmíněného jednoho pacienta s nežádoucím účinkem 3. stupně závažnosti, střední doba do vyléčení byla 5,9 týdnů (rozpětí: 0,7-37,6⁺); ⁺ označuje cenzurované sledování.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt poruch štítné žlázy, včetně hypotyreózy a tyroiditidy, hlášen u 4,4% pacientů (11/248). Nežádoucí účinky stupně 2 byly hlášeny u 3,6 % (9/248) pacientů.

Nebyly hlášeny žádné poruchy štítné žlázy 3.-5. stupně závažnosti. Výskyt nedostatečnosti nadledvin byl 0,4 % (1/248; stupeň závažnosti 3). V těchto studiích se nevyskytla žádná hlášení hypofysitidy, diabetu mellitu nebo diabetické ketoacidózy.

Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 17,8 týdnů (rozpětí: 6,1-33,1). Tři pacienti, včetně jednoho s nedostatečností ledvin 3. stupně závažnosti, dostali vysoké dávky kortikosteroidů (nejméně 40 mg ekvivalentů prednisonu) zahajovací dávkou (medián) 1,1 mg/kg (rozpětí: 0,5-1,3) po dobu 2,7 týdnů (rozpětí: 0,6-4,6). 3. stupeň závažnosti si vyžádal trvalé ukončení podávání nivolumabu. K vyléčení došlo u 6 pacientů (50%), střední doba do vyléčení byla 0,6 týdnů (0,4-47,6⁺); ⁺ označuje cenzurované sledování.

Imunitně podmíněná vyrážka

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt vyrážky hlášen u 12,1 % pacientů (30/248). Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,6 % (4/248), resp. 0,8 % (2/248) pacientů. V těchto studiích nebyla hlášena žádná vyrážka stupně závažnosti 4 nebo 5.

Střední čas do nástupu byl 8,1 týdnů (rozpětí: 0,3-51,9). Žádný z těchto pacientů nedostal vysoké dávky kortikosteroidů. U dvou pacientů (jeden s vyrážkou 2. stupně a jeden s vyrážkou 3. stupně) bylo nutné trvale ukončit podávání nivolumabu. K vyléčení došlo u 24 pacientů (83 %), včetně dvou pacientů s nežádoucím účinkem 3. stupně závažnosti, střední doba do vyléčení byla 5,7 týdnů (0,1-46,9⁺); ⁺ označuje cenzurované sledování.

Reakce na infuzi

Ve studii CA209017 a CA209063 byl výskyt hypersenzitivity/reakce na infuzi 1,6 % (4/248). Anafylaktická reakce stupně závažnosti 3 a hypersenzitivita stupně 4 byla hlášena vždy u 1 pacienta; oba tyto případy vedly k přerušení podávání přípravku a stav se po jejich následné léčbě upravil.

Laboratorní abnormality

Ve studii CA209017 a CA209063 bylo procento pacientů, u kterých došlo k posunu z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 13,2 % mělo snížený počet lymfocytů, 9 % hyponatremii, 2,9 % hyperkalcemii a hyperkalemii, 2,5 % snížený hemoglobin (všichni stupeň 3), 2,0 % hypokalemii, 1,6 % snížený počet neutrofilů, 1,3 % hypomagnezemii, 1,2 % hypokalcemii, 0,8 % zvýšený celkový bilirubin a 0,4 % mělo zvýšené AST, snížené destičky, hypermagnezemii a hypernaterimii. U zvýšené ALT, zvýšené alkalické fosfatázy a zvýšeného kreatininu ke zhoršení na 3. nebo 4. stupeň závažnosti nedošlo.

Ve studii CA209017 byla hyperkalcémie častěji hlášena ve skupině nivolumabu (31/130, 24 %) než ve skupině docetaxelu (9/124, 7 %). Přesná příčina není známa. Ačkoli hyperparathyroidismus nebyl ve studii CA209017 hlášen, imunitně podmíněný hyperparathyroidismus může být brán v potaz zvláště pokud je spojen s hypofosfatémií (ta byla hlášena u 6 hyperkalcemických pacientů v této studii).

Imunogenicitá

Jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunitní reakce na nivolumab. Z 497 pacientů, kteří byli léčeni 3 mg/kg nivolumabu každé dva týdny a u nichž bylo možno hodnotit přítomnost protilátky proti léku, mělo 51 pacientů (10,3 %) pozitivní elektrochemiluminescenční test (ECL) na protilátky proti léku vzniklé během léčby. Pouze 4 pacienti (0,8 %) byli shledáni trvale pozitivními. Neutralizující protilátky byly zjištěny pouze u pěti vzorků (1,0 % z celkového počtu) z pozitivních vzorků na protilátky proti léku. Nebyla dokázána změna farmakokinetického profilu nebo profilu toxicity spojeného s rozvojem protilátky proti léku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonální protilátky. ATC kód: L01XC17.

Mechanismus účinku

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk a bylo dokázáno, že se účastní kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, a mají za následek inhibici proliferace T-buněk a blokují sekreci cytokinů. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokadou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Na syngenních modelech u myši vedla blokační aktivita PD-1 k omezení růstu nádoru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná studie fáze 3 vs. docetaxel (CA209017)

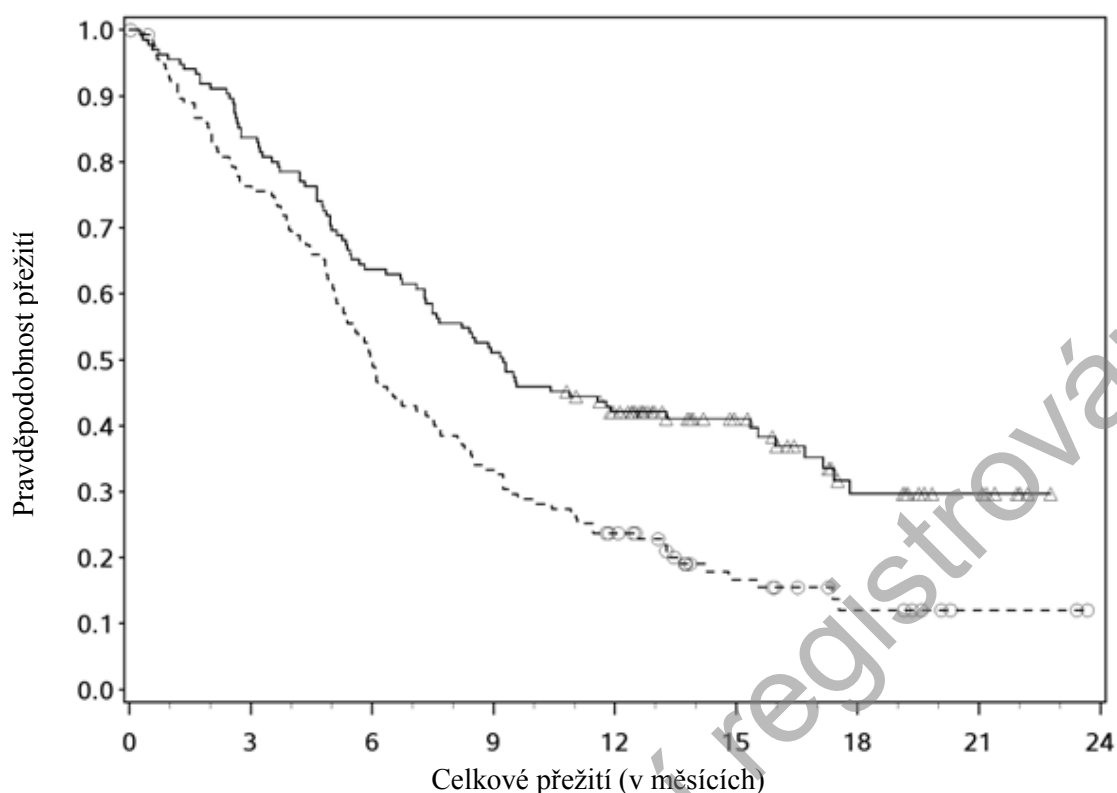
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého nebo metastatického skvamózního NSCLC byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209017). Studie zahrnovala dospělé (18leté a starší), kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii platinovým dubletem a s ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na jejich PD-L1 status. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickou intersticiální plicní chorobou nebo neléčenými metastázami mozku. Pacienti s léčenými metastázami mozku přicházeli v úvahu, pokud se neurologicky vrátili na výchozí hodnotu nejméně 2 týdny před zařazením, a byli buď bez léčby kortikosteroidy, nebo byli na stabilní nebo snižující se dávce odpovídající <10 mg prednisonu denně.

Celkem 272 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu podávanému intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (N = 135) nebo k docetaxelu v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 137). Léčba pokračovala tak dlouho, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo do doby, než léčba přestala být tolerována. Vyhodnocení účinku léčby na tumor s pomocí Kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST 1.1) se provádělo po 9 týdnech od randomizace a poté pokračovalo každých 6 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo celkové přežití (overall survival - OS). Klíčovým sekundárním měřítkem účinnosti byly zkoušejícím hodnocená objektivní míra odpovědi (objective response rate – ORR) a míra přežití bez progresu (progression-free survival – PFS). Navíc bylo hodnoceno zlepšení příznaků pomocí škály (Lung Cancer Symptom Score - LCSS) průměrného indexu symptomové zátěže a celkový zdravotní stav pomocí skóre EQ-5D a vizuální analogovou škálou (EQ-VAS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 63 let (rozpětí: 39-85), 44% ≥65 let a 11% ≥75 let. Většina pacientů byli běloši (93 %) a muži (76 %). Třicet jedna procent mělo progresi onemocnění hlášenou jako nejlepší odpověď na jejich poslední předchozí režim a 45% pacientů dostalo nivolumab do 3 měsíců od ukončení svého posledního předchozího režimu. Počáteční skóre fyzické aktivity podle škály ECOG bylo 0 (24%) nebo 1 (76%).

Kaplan-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na Obrázku 1.

Obrázek 1: Kaplan Meierovy křivky OS (CA209017)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (případů: 86/135), medián a 95% CI : 9,23 (7,33, 13,27)

--○-- Docetaxel (případů: 113/137), medián a 95% CI : 6,01 (5,13, 7,33)

Pozorovaný přínos v celkovém přežití byl shodně prokázán napříč podskupinami pacientů. Přínos v přežití byl pozorován bez ohledu na to, zda pacienti měli nádory, které byly označeny jako PD-L1 negativní nebo PD-L1 pozitivní (membránová exprese tumoru s hraniční hodnotou 1 %, 5 % nebo 10 %). Nicméně role tohoto biomarkeru (expresie PD-L1) nebyla plně objasněna.

Součástí studie CA209017 byl i omezený počet pacientů ≥ 75 let (11 ve skupině nivolumabu a 18 ve skupině docetaxelu). Nivolumab vykázal numericky menší vliv na OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76, 4,51), PFS (HR = 1,76; 95 -CI: 0,77, 4,05) a ORR (9,1 % vs 16,7 %). Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze z těchto údajů vyvodit žádné definitivní závěry.

Výsledky účinnosti jsou zachyceny v Tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Celkové přežití		
Případy	86 (63,7)	113 (82,5)
Míra rizika		0,59
96.85% CI		(0,43; 0,81)
p-hodnota		0,0002
Medián (95% CI) měsíce	9,23 (7,33; 13,27)	6.01 (5.13, 7.33)
Podíl (95% CI) ve 12 měsících	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrzená objektivní odpověď	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
(95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-hodnota		0,0083
Kompletní odpověď (CR)	1 (0,7 %)	0
Částečná odpověď (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabilní onemocnění (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	Nedosažen (2,9 - 20,5 ⁺)	8.4 (1.4 ⁺ - 15.2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	2.2 (1,6 - 11,8)	2.1 (1,8 - 9,5)
Přežití bez progresse		
Případy	105 (77,8)	122 (89,1)
Míra rizika		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-hodnota		< 0,0004
Medián (95% CI) (měsíce)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Podíl (95% CI) ve 12 měsících	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Míra zlepšení příznaků souvisejících s onemocněním, měřeno LCSS, byla podobná mezi skupinami s nivolumabem (18,5 %) a docetaxelem (21,2 %). Průměrná hodnota EQ-VAS se v průběhu času zvýšila u obou léčebných skupin, což naznačuje lepší celkový zdravotní stav pacientů, kteří zůstali na léčbě.

Jednoramenná studie fáze 2 (CA209063)

Studie CA 209063 byla jednoramenná, otevřená studie na 117 pacientech s lokálně pokročilým nebo metastatickým skvamózním NSCLC po dvou nebo více terapeutických režimech; kromě toho byla použita podobná vstupní kritéria jako ve studii CA209017. Nivolumab v dávce 3 mg/kg vykázal stejnou míru celkové odpovědi 14,5 % (95% CI: 8,7-22,2 %), medián OS byl 8,21 měsíců (95% CI: 6,05-10,9) a medián PFS 1,87 měsíce (95% CI: 1,77-3,15 měsíců). PFS byl měřen pomocí RECIST v. 1.1. Odhadovaná míra 1ročního přežití byla 41 %.

Bezpečnost a účinnost u starších pacientů

Celkově nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti či účinnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty (< 65 let). Data získaná sledováním pacientů ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s nivolumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních solidních tumorů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) nivolumabu je lineární v rozpětí dávek 0,1 až 10 mg/kg. Na základě populační PK analýzy údajů činily geometrický průměr clearance (CL), terminální biologický poločas a míra průměrné expozice v ustáleném stavu při dávce 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny 9,5 ml/h, resp. 26,7 dní a 75,3 µg/ml.

CL nivolumabu se zvyšuje s rostoucí tělesnou hmotností. Dávkování normalizované dle tělesné hmotnosti udržuje přibližně stejnou minimální koncentraci látky v ustáleném stavu v širokém rozmezí tělesné hmotnosti (34-162 kg).

Metabolická cesta nivolumabu nebyla plně charakterizována. U nivolumabu se očekává, že jeho degradace na malé peptidy a aminokyseliny skrze katabolické dráhy probíhá stejným způsobem jako u endogenní IgG.

Zvláštní populace

Populační PK analýza ukázala, že není rozdíl v CL nivolumabu v závislosti na věku, pohlaví, rase, typu tumoru a velikosti nádoru a poruše funkce jater. Ačkoli skóre ECOG, výchozí míra glomerulární filtrace (GFR), albumin, tělesná hmotnost a mírná porucha funkce jater měly na CL nivolumabu, tento účinek nebyl klinicky významný.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy ledvin na CL nivolumabu byl v populační PK analýze hodnocen u pacientů s mírnou (GFR < 90 a ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), střední (GFR < 60 a ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), nebo závažnou (GFR < 30 a ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) poruchou funkce ledvin oproti pacientům s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s mírnou či středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Údaje od pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené a neumožňují učinit pro tuto populaci nějaké závěry (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na CL nivolumabu byl v populační PK analýze hodnocen u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $1,0 \times$ až $1,5 \times$ ULN nebo AST > ULN podle definice jaterní dysfunkce Národního onkologického institutu; n = 92) oproti pacientům s normální funkcí jater (celkový bilirubin a AST \leq ULN; n = 804). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s mírnou poruchou funkce jater a normální funkcí jater. Nivolumab nebyl studován u pacientů se středně závažnou (celkový bilirubin > $1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a jakékoli AST) nebo závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > $3 \times$ ULN a jakékoli AST) (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Blokáda signalizace PD-L1 prokázala u myších modelů narušení této tolerance matky k plodu a tudíž zvýšení počtu potratů. Účinky nivolumabu na prenatalní a postnatalní vývoj byly hodnoceny u opic, které dostávaly nivolumab dvakrát týdně od počátku organogeneze v prvním trimestru až do porodu, při expozici osmkrát nebo 35krát vyšší, než jaká je pozorována při klinické dávce 3 mg/kg nivolumabu (podle AUC). Na počátku třetího trimestru byl pozorován nárůst potratů v závislosti na dávce a zvýšená novorozenecká úmrtnost.

Zbývající potomstvo nivolumabem léčených samic přežilo do plánovaného ukončení studie, bez klinických příznaků spojených s lékem, změn v normálním vývoji, účinků na hmotnost orgánů nebo makro- a mikroskopických patologických změn. Výsledky indexů růstu, stejně jako teratogenních, neurobehaviorálních, imunologických a klinických patologických parametrů během 6měsíčního postnatalního období byly srovnatelné s výsledky kontrolní skupiny. Nicméně vzhledem k mechanismu účinku nivolumabu, fetální expozice nivolumabu může zvýšit riziko vzniku chorob

souvisejících s imunitním systémem nebo ovlivnit normální imunitní odpověď; choroby související s imunitním systémem byly pozorovány u myši s odstraněným genem pro receptor PD-1.

Studie fertility nebyly s nivolumabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Chlorid sodný
Mannitol (E421)
Kyselina pentetová (kyselinadiethylentriaminpentaoctová)
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. Přípravek Nivolumab BMS se nesmí podávat jako infuze současně stejnou intravenózní linkou jako jiné léčivé přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek po otevření okamžitě aplikován v infuzi, nebo naředěn a podán v infuzi.

Po přípravě infuze

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je chemická a fyzikální stabilita přípravku Nivolumab BMS prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2°C až 8°C při ochraně před světlem a maximálně 4 hodiny při teplotě 20°C až 25°C a pokojovém světle (z celkových 24 hodin se má do této 4hodinové doby započítat doba podávání přípravku).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po přípravě infuze viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml koncentráту v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a tmavě modrým odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

10 ml koncentráту v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a šedým odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu musí provádět vyškolený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na asepsi.

Příprava a podání

Výpočet dávky

Předepsaná dávka pro pacienta se udává v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat. Pro přípravu celé dávky pro pacienta může být zapotřebí více než jedna lahvička koncentráту Nivolumab BMS.

- Celková dávka nivolumabu v mg = tělesná hmotnost pacienta v kg × předepsaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentráту Nivolumab BMS k přípravě dávky (ml) = celková dávka v mg, dělená deseti (síla koncentráту Nivolumab BMS je 10 mg/ml).

Příprava infuze

Když připravujete infuzi, věnujte pozornost zajištění aseptické manipulace. Infuze se má připravovat v digestoři s laminárním prouděním nebo v bezpečnostním boxu pomocí standardních opatření pro bezpečné zacházení s intravenózními látkami.

Přípravek Nivolumab BMS lze použít pro intravenózní podání buď:

- neředěný po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky; nebo
- po naředění v koncentraci až do 1 mg/ml. Konečná koncentrace infuze by se měla pohybovat v rozpětí mezi 1 a 10 mg/ml. Koncentrát přípravku Nivolumab BMS se může ředit buď:
 - roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce; nebo
 - roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) pro injekce.

KROK 1

- Prohlédněte koncentrát přípravku Nivolumab BMS, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila barva. Lahvičku neprotřepávejte. Koncentrát přípravku Nivolumab BMS je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic.
- Odeberte požadovaný objem koncentráту Nivolumab BMS pomocí vhodné sterilní stříkačky.

KROK 2

- Vstříkněte koncentrát do sterilní, prázdné skleněné lahvičky nebo intravenózní nádoby (PVC nebo polyolefin).
- Podle potřeby nařeďte roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) pro injekce. Jemně promíchejte infuzi otáčením v ruce. Neprotřepávejte.

Podávání

Infuze přípravku Nivolumab BMS se nesmí podávat jako intravenózní bolus nebo bolusová injekce. Podávejte infuzi přípravku Nivolumab BMS intravenózně po dobu 60 minut. Přípravek Nivolumab BMS se nesmí podávat jako infuze současně ve stejné intravenózní lince s jinými látkami. Pro infuzi používejte oddělenou infuzní linku.

Používejte infuzní set a sériový, sterilní, apyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2-1,2 μm).

Infuze přípravku Nivolumab BMS je kompatibilní s PVC a polyolefinovými nádobami, skleněnými lahvemi, infuzními sety z PVC a sériovými filtry s polyétersulfonovou membránou o velikosti pórů 0,2 μm až 1,2 μm.

Po podání dávky nivolumabu vypláchněte linku roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) pro injekce.

Likvidace

Neuchovávejte nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1026/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

V každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) před uvedením přípravku Nivolumab BMS na trh získat souhlas národní regulační autority s obsahem a formátem edukačního programu včetně způsobů komunikace a distribuce, i všech ostatních aspektů programu. Edukační materiály jsou zaměřeny na zvýšení povědomí o možném riziku imunitně podmíněných nežádoucích příhod v souvislosti s podáním přípravku Nivolumab BMS a poskytnutí pokynů, jak je

zvládat, a rovněž zvýšit povědomí osob pečujících o pacienty o známkách a příznacích těchto nežádoucích příhod v jejich časném stádiu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je Nivolumab BMS uváděn na trh zdravotnickí pracovníci a pacienti/pečující osoby, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat nebo užívat přípravek Nivolumab BMS, budou mít přístup nebo jim bude poskytnut následující edukační balíček:

- Edukační materiál pro lékaře
- Karta pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Průvodce zvládnutím nežádoucích účinků

Pokyny ke zvládnutí nežádoucích účinků mají obsahovat tyto klíčové informace:

- Relevantní informace (t.j. závažnost, frekvence, rychlost nástupu, reverzibilita nežádoucího účinku) u následujících bezpečnostních problémů:
 - imunitně podmíněná pneumonitida
 - imunitně podmíněná kolitida
 - imunitně podmíněná hepatitida
 - imunitně podmíněná nefritida nebo renální dysfunkce
 - imunitně podmíněné endokrinopatie
 - imunitně podmíněná vyrážka
 - ostatní imunitně podmíněné nežádoucí účinky.
- Podrobnosti o tom, jak minimalizovat bezpečnostní problémy vhodným monitorováním a jinými opatřeními
- **Karta pacienta** má obsahovat tato klíčová sdělení:
- Léčba přípravkem Nivolumab BMS může zvýšit riziko:
 - imunitně podmíněné pneumonitidy
 - imunitně podmíněné kolitidy
 - imunitně podmíněné hepatitidy
 - imunitně podmíněné nefritidy nebo renální dysfunkce
 - imunitně podmíněných endokrinopatií
 - imunitně podmíněné vyrážky
 - ostatních imunitně podmíněných nežádoucích účinků.
- Znamky a příznaky bezpečnostního problému a kdy se poradit se zdravotnickým pracovníkem
- Kontaktní údaje na lékaře, který přípravek Nivolumab BMS předepsal

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
1. Poregistrační studii účinnosti (PAES): MAH předloží aktualizované OS údaje ze studie CA209017: Randomizovaná studie fáze III hodnotící přípravek nivolumab versus docetaxel u pacientů s pokročilým nebo metastatickým skvamózním NSCLC, u kterých došlo k progresi během nebo po jedné chemoterapii platinovým dubletem.	Aktualizované údaje mají být předloženy do 31. prosince 2015
2. Význam biomarkerů pro predikci účinnosti nivolumabu má být dále zkoumán, konkrétně: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pokračovat ve výzkumu optimální hranice pro PD-L1 pozitivitu na základě nyní používané metody stanovení, aby se dále objasnil její význam pro predikci účinnosti nivolumabu. Tyto analýzy budou prováděny ve studiích CA 209037 and CA209066 u pacientů s pokročilým melanomem. 2. Pro predikci účinnosti nivolumabu imunohistochemickými metodami dále zkoumat výpovědní hodnotu jiných biomarkerů než jen stav membránové exprese PD-L1 na nádorové buňce (t.j. jiné metody/testy a příslušné hranice, které se mohou ukázat jako citlivější a specifičtější v predikci odpovědi na léčbu než jsou PD-L1, PD-L2, tumor infiltrující lymfocyty s měřením hustoty CD8+ T-buněk, měření RNA podpisu apod). Tyto další analýzy biomarkerů se objevují v kontextu se studii CA209-038 a CA209-066. 3. Po schválení dále zkoumat vztah mezi expresí PDL-1 a PDL-2 ve fázi 1 (CA209009, CA209038 and CA209064). 4. Dále zkoumat asociativní analýzy mezi expresí PDL-1 a PDL-2 prováděné ve studii CA209-066. 5. Po schválení dále zkoumat možnou změnu v PD-L1 stavu nádoru během léčby a/nebo jeho progresi ve studiích CA209-009, CA209-038 and CA209-064. 	30. září 2015 30. září 2017 31. březen 2017 31. prosinec 2017 30. září 2017

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
nivolumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje nivolumabum 10 mg.
Jedna injekční lahvička 4 ml obsahuje nivolumabum 40 mg.
Jedna injekční lahvička 10 ml obsahuje nivolumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, mannitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1026/001 40 mg injekční lahvička

EU/1/15/1026/002 100 mg injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nivolumab BMS 10 mg/ml sterilní koncentrát
nivolumabum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. JINÉ

Pouze pro jednorázové použití.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok nivolumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste po dobu léčby u sebe stále nosil(a) Kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nivolumab BMS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nivolumab BMS používat
3. Jak se přípravek Nivolumab BMS používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nivolumab BMS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nivolumab BMS a k čemu se používá

Přípravek Nivolumab BMS se používá k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (typ rakoviny plic) u dospělých. Obsahuje léčivou látku nivolumab, což je monoklonální protilátka, druh proteinu, který rozpoznává a váže se na specifickou cílovou látku v organismu.

Nivolumab se váže na cílový protein nazývaný receptor programovaného zániku nádorové buňky (PD-1), který dokáže vypnout aktivitu T-buněk (druh bílých krvinek, které jsou součástí imunitního systému, přirozené obrany organismu). Nivolumab tím, že se naváže na PD-1, blokuje jeho aktivitu a brání mu ve vypnutí T-buněk. Pomáhá tak zvýšit jejich aktivitu proti buňkám nádoru plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nivolumab BMS používat

Nepoužívejte přípravek Nivolumab BMS

- jestliže jste **alergický(á)** na nivolumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 "Obsah balení a další informace"). Jestliže si nejste jistý(á), **porad'te se se svým lékařem.**

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Nivolumab BMS se porad'te se svým lékařem. Přípravek Nivolumab BMS může způsobit:

- **plicní potíže**, jako je obtížné dýchání nebo kašel. Tyto potíže mohou znamenat zánět plic (pneumonitidu nebo intersticiální onemocnění plic).
- **průjem** (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolicí) nebo příznaky **zánětu střev** (kolitidy), jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici.
- **zánět jater (hepatitidu)**. Znamky a příznaky hepatitidy mohou zahrnovat abnormální testy funkce jater, žloutnutí očí nebo kůže (žloutenku), bolest na pravé straně břicha nebo únavu.

- **zánět ledvin nebo ledvinové potíže.** Známky a příznaky mohou zahrnovat abnormální testy funkce ledvin nebo snížené množství moči.
- **problémy se žlázami produkujícími hormony** (včetně hypofýzy (podvěsku mozkového), štítné žlázy a nadledvinek), které mohou mít dopad na funkci těchto žláz. Známky a příznaky signalizující, že žlázy nefungují řádně, mohou zahrnovat vyčerpanost (extrémní únavu), změnu tělesné hmotnosti nebo bolest hlavy.
- **diabetes** (cukrovka) (příznaky zahrnují nadměrnou žízeň, značně zvýšené množství moči, zvýšenou chuť k jídlu spojenou se ztrátou tělesné hmotnosti, pocit únavy, ospalosti, malátnosti, sklíčený, podrážděný pocit, kdy se celkově necítíte dobře) nebo **diabetickou ketoacidózu** (tj. kyselina v krvi v důsledku diabetu).

Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže máte nebo zhoršují-li se kterékoli z těchto známek nebo příznaků. Nepokoušejte se sám (sama) léčit příznaky jinými léky. Váš lékař Vám může

- dát jiné léky, aby zabránil komplikacím a omezil příznaky,
- vysadit příští dávku přípravku Nivolumab BMS,
- nebo léčbu přípravkem Nivolumab BMS zcela ukončit.

Prosím povšimněte si, že tyto známky a příznaky se mohou **někdy** objevit **se zpožděním**, a mohou se rozvinout týdny nebo měsíce po poslední dávce. Před léčbou lékař zkontroluje Váš celkový zdravotní stav. Během léčby budou také prováděny **krevní testy**.

Než dostanete přípravek Nivolumab BMS, porad'te se s lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste byl(a) informována, že se **karcinom rozšířil do mozku**
- trpíte **autoimunitním onemocněním** (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky);
- máte **zánět plic v anamnéze**;
- Vám byly dříve podávány **léky pro potlačení Vašeho imunitního systému**.

Děti a dospívající

Přípravek Nivolumab BMS se nemá používat u dětí a dospívajících do věku 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Nivolumab BMS

Předtím, než Vám bude podán přípravek Nivolumab BMS, informujte svého lékaře, pokud užíváte některé léky, které potlačují funkci imunitního systému, jako jsou kortikosteroidy, protože tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Nivolumab BMS. Nicméně jakmile jste léčen(a) přípravkem Nivolumab BMS, Váš lékař Vám může předepsat kortikosteroidy, aby se zmírnily projevy nežádoucích účinků, které se mohou objevit během léčby, a nebude to mít vliv na účinek léčiva.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Neužívejte během své léčby **žádné jiné léky**, aniž byste se nejdříve poradil(a) s lékařem.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte.

Nepoužívejte přípravek Nivolumab BMS, jste-li těhotná, pokud Vám to lékař výslovně nedoporučí.

Účinky přípravku Nivolumab BMS u těhotných žen nejsou známy, ale je možné, že léčivá látka nivolumab by mohla poškodit nenarozené dítě.

- Jste-li žena, která by mohla otěhotnět, musíte po dobu léčby přípravkem Nivolumab BMS používat **účinnou antikoncepci**.
- Jestliže otěhotníte během používání přípravku Nivolumab BMS, **informujte svého lékaře**.

Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. **Zeptejte se svého lékaře,** zda můžete kojit během nebo po léčbě přípravkem Nivolumab BMS.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by nivolumab měl dopad na schopnost řídit a obsluhovat stroje; provádějte však tyto činnosti s opatrností, dokud si nebudete jistý(a), že na Vás nivolumab nemá nežádoucí účinky.

Přípravek Nivolumab BMS obsahuje sodík

Pokud držíte dietu s nízkým obsahem sodíku (s nízkým obsahem soli), **informujte svého lékaře**, než Vám bude přípravek Nivolumab BMS podán. Přípravek obsahuje 2,5 mg sodíku na jeden ml koncentrátu.

Tyto informace naleznete rovněž v Kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od lékaře. Je důležité, abyste měl(a) tuto kartu u sebe a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo pečující osobě.

3. Jak se přípravek Nivolumab BMS používá

Kolik přípravku Nivolumab BMS dostanete

Množství přípravku Nivolumab BMS, které budete dostávat, se vypočítá podle Vaší tělesné hmotnosti. Doporučená dávka je 3 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti.

V závislosti na Vaší dávce může být část nebo celá lahvička přípravku Nivolumab BMS před použitím naředěna roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce. Pro dosažení požadované dávky se může použít i více než jedna lahvička.

Jak se přípravek Nivolumab BMS podává

Léčbu přípravkem Nivolumab BMS budete dostávat v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

Přípravek Nivolumab BMS budete dostávat jako infuzi (kapačku) do žíly (intravenózně, nitrožilně) po dobu 60 minut každé dva týdny. Váš lékař Vám bude podávat přípravek Nivolumab BMS tak dlouho, dokud z něho budete mít prospěch nebo dokud budete léčbu snášet.

Jestliže vynecháte dávku přípravku Nivolumab BMS

Je velmi důležité, abyste dodržel(a) všechny termíny k podávání přípravku Nivolumab BMS. Jestliže některý termín nestihnete, zeptejte se svého lékaře, na kdy se má naplánovat další dávka.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nivolumab BMS

Ukončení léčby může zastavit účinek léku. Nepřerušujte léčbu přípravkem Nivolumab BMS, dokud toto neproberete se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se Vaší léčby nebo používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Váš lékař s Vámi tyto účinky prodiskutuje a vysvětlí Vám rizika a přínosy léčby.

Sledujte důležité příznaky zánětu. Přípravek Nivolumab BMS působí na Váš imunitní systém a může způsobit zánět v určitých částech těla. Zánět může způsobit závažné poškození Vašeho těla a některé zánětlivé stavy mohou být život ohrožující a potřebovat léčbu nebo vysazení nivolumabu.

V klinických studiích s nivolumabem byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- snížená chuť k jídlu
- pocit na zvracení
- pocity únavy nebo slabosti

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- nedostatečná funkce štítné žlázy, což může způsobit únavu nebo zvyšování tělesné hmotnosti,
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, štipavou nebo pálivou bolest paží a nohou, bolest hlavy, závratě
- zánět plic (pneumonitida), charakterizovaný kašlem a obtížným dýcháním, dušnost (dyspnoe), kašel
- průjem (vodnatá, řídká nebo měkká stolice), vřídky a ranky v ústech (stomatitida), zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech
- kožní vyrážka, svědění
- bolest svalů, kostí a kloubů
- horečka, edém (otok)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- zánět průdušek (bronchitida), infekce horních cest dýchacích
- onemocnění způsobující zánět nebo zvětšení lymfatických uzlin (Kikuchiho lymfadenitida)
- alergická reakce, reakce v souvislosti s podáním léčiva
- nadledviny nefungují správně, zánět štítné žlázy
- stav kdy dochází ke svalové slabosti a snadnému vyčerpání (myastenický syndrom), poškození nervů v různých částech těla, které může způsobit sníženou citlivost nebo ovlivnit hybnost
- zrychlený tep
- zánět žil
- tekutina v plicích
- zánět střev (kolitida), vřed tenkého střeva
- kopřivka (svědivá, hrbolatá vyrážka)
- zánět svalů způsobující bolest nebo ztuhlost
- onemocnění ledvin, selhání ledvin

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše. Nepokoušejte se sám (sama) léčit své příznaky jinými léky.

Změny ve výsledcích testů

Přípravek Nivolumab BMS může způsobit změny ve výsledcích testů prováděných Vaším lékařem.

Mezi ně patří:

- snížený počet červených krvinek (které přenášejí kyslík), bílých krvinek (které jsou důležité pro boj s infekcí), nebo krevních destiček (buněk napomáhajících srážení krve)
- abnormální testy funkce jater (zvýšené množství jaterních enzymů aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy nebo alkalické fosfatázy v krvi, vyšší hladina bilirubinu v krvi)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšené množství kreatininu v krvi)
- abnormální hladiny vápníku, draslíku, hořčíku nebo sodíku v krvi
- zvýšená hladina enzymu, který štěpí tuky, a enzymu, který štěpí škrob.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nivolumab BMS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neuchovávejte žádnou nespotřebovanou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nivolumab BMS obsahuje

- Léčivou látkou je nivolumabum.
Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje nivolumabum 10 mg.
Jedna lahvička obsahuje nivolumabum buď 40 mg (v 4 ml) nebo 100 mg (v 10 ml).
- Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný (viz bod 2 "Nivolumab BMS obsahuje sodík"), mannitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekci.

Jak přípravek Nivolumab BMS vypadá a co obsahuje toto balení

Nivolumab BMS koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic.

Dodává se v baleních obsahujících jednu lahvičku se 4 ml nebo jednu lahvičku s 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velká Británie

Výrobce

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

Pro jakékoli informace o tomto léku kontaktujte prosím místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podání přípravku Nivolumab BMS

Přípravu musí provádět školený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou manipulaci.

Výpočet dávky

Předepsaná dávka pro pacienta se udává v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat. Pro přípravu celé dávky pro pacienta může být zapotřebí více než jedna lahvička koncentráту přípravku Nivolumab BMS.

- **Celková dávka nivolumabu** v mg = tělesná hmotnost pacienta v kg × předepsaná dávka v mg/kg.
- **Objem koncentráту přípravku Nivolumab BMS** k přípravě dávky (ml) = celková dávka v mg dělená deseti (síla koncentráту Nivolumab BMS je 10 mg/ml).

Příprava infuze

Když připravujete infuzi, **věnujte pozornost zajištění aseptické manipulace**. Infuze se má připravovat v digestoři s laminárním prouděním nebo v bezpečnostním boxu pomocí standardních opatření pro bezpečné zacházení s intravenózními látkami.

Přípravek Nivolumab BMS lze použít pro intravenózní podání buď:

- **neředěný** po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky; nebo
- **po naředění** v koncentraci až do 1 mg/ml. Konečná koncentrace infuze by se měla pohybovat v rozpětí mezi 1 a 10 mg/ml. Koncentrát přípravku Nivolumab BMS se může ředit buď:
 - roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce; nebo
 - roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) pro injekce.

KROK 1

- Prohlédněte koncentrát přípravku Nivolumab BMS, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila barva. Lahvičku neprotřepávejte. Koncentrát přípravku Nivolumab BMS je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic.
- Odeberte požadovaný objem koncentráту Nivolumab BMS pomocí vhodné sterilní stříkačky.

KROK 2

- Vstříknete koncentrát do sterilní, prázdné skleněné lahvičky nebo intravenózní nádoby (PVC nebo polyolefin).
- Podle potřeby naředíte roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) pro injekce. Jemně promíchejte infuzi otáčením v ruce. Neprotřepávejte.

Podávání

Infuze přípravku Nivolumab BMS se nesmí podávat jako intravenózní bolus nebo bolusová injekce. Podávejte infuzi přípravku Nivolumab BMS **intravenózně po dobu 60 minut**.

Přípravek Nivolumab BMS se nesmí podávat jako infuze současně ve stejné intravenózní lince s jinými látkami. Pro infuzi použijte oddělenou infuzní linku.

Použijte infuzní set a sériový, sterilní, nepyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2-1,2 μm).

Infuze přípravku Nivolumab BMS je kompatibilní s:

- PVC nádobami
- polyolefinovými nádobami
- skleněnými lahvemi
- infuzními sety z PVC

- sériovými filtry s polyétersulfonovou membránou o velikosti pórů 0,2 µm až 1,2 µm.

Po podání dávky nivolumabu vypláchněte linku roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) pro injekce.

Podmínky pro uchovávání a doba použitelnosti:

Neotevřená lahvička

Přípravek Nivolumab BMS musí být **uchováván v chladničce** (2°C až 8°C). Lahvičky musí být uchovávány v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Nivolumab BMS musí být chráněn před mrazem.

Nepoužívejte přípravek Nivolumab BMS po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Infuze přípravku Nivolumab BMS

Podávání infuze přípravku Nivolumab BMS musí být dokončeno do 24 hodin po přípravě. Není-li roztok použit okamžitě, může být uchován v chladničce při teplotě 2°C - 8°C a ochráněn před světlem až 24 hodin (z celkových 24 hodin smí být maximálně 4 hodiny v pokojové teplotě (20°C - 25°C) a osvětlené místnosti). Další doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.

Likvidace

Neuchovávejte žádnou nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek již není registrován