

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nivolumab BMS 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg nivolumab.

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 40 mg nivolumab.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg nivolumab.

Το nivolumab παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε ml αυτού του πυκνού διαλύματος περιέχει 0,1 mmol (ή 2,5 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελάχιστα ελαφρά σωματίδια. Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,0 και οσμωμοριακότητα περίπου 340 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nivolumab BMS ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) από πλακώδη κύτταρα κατόπιν προηγούμενης χημειοθεραπείας σε ενήλικους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να εποπτεύεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Nivolumab BMS είναι 3 mg/kg που χορηγούνται ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή έως ότου δεν είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

Δεν συνιστάται κλιμάκωση ή μείωση της δόσης. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση ή οριστική διακοπή των δόσεων με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για οριστική διακοπή ή αναστολή των δόσεων περιγράφονται στον Πίνακα 1. Οι λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας με Nivolumab BMS

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα	βαθμού 2 πνευμονίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση του Nivolumab BMS έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα, βελτιωθούν οι μη φυσιολογικές απεικονίσεις από τον ακτινολογικό έλεγχο και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 3 ή 4 πνευμονίτιδα	Διακόψτε οριστικά το Nivolumab BMS
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3 διάρροια ή κολίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση του Nivolumab BMS έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί
	Βαθμού 4 διάρροια ή κολίτιδα	Διακόψτε οριστικά το Nivolumab BMS
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα	Βαθμού 2 αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ή της ολικής χολερυθρίνης	Αναστείλετε τη χορήγηση του Nivolumab BMS έως ότου οι εργαστηριακές τιμές επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί
	Βαθμού 3 ή 4 αύξηση της AST, της ALT, ή της ολικής χολερυθρίνης	Διακόψτε οριστικά το Nivolumab BMS
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 ή 3 αύξηση της κρεατινίνης	Αναστείλετε τη χορήγηση του Nivolumab BMS έως ότου η τιμή της κρεατινίνης επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 4 αύξηση της κρεατινίνης	Διακόψτε οριστικά το Nivolumab BMS
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρinoπάθειες	Συμπτωματικές ενδοκρinoπάθειες (συμπεριλαμβάνονται υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, υποφυσίτιδα, ανεπάρκεια των επινεφριδίων και διαβήτης)	Αναστείλετε τη χορήγηση του Nivolumab BMS έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (εφόσον χρειαστεί για συμπτώματα οξείας φλεγμονής). Το Nivolumab BMS θα πρέπει να συνεχιστεί υπό την παρουσία θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ^α εφόσον δεν υπάρχουν συμπτώματα
	Βαθμού 3 εξάνθημα	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
Σχετιζόμενο με το ανοσοποιητικό εξάνθημα	Βαθμού 4 εξάνθημα	Διακόψτε οριστικά το Nivolumab BMS

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας βασίζονται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου, Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^α Συστάσεις για τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

Η χορήγηση του Nivolumab BMS θα πρέπει, επίσης, να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση Βαθμού 2 ή 3 σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών που εμμένουν παρά τις

τροποποιήσεις της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4) ή εάν δεν είναι δυνατή η μείωση της δόσης του κορτικοστεροειδούς σε 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου ανά ημέρα.

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Nivolumab BMS πρέπει να δίδεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να παρέχεται ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους του Nivolumab BMS (ανατρέξτε επίσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Nivolumab BMS σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής (PK) στον πληθυσμό, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τους πληθυσμούς αυτούς. Το Nivolumab BMS πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ έως $3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN] και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή (ολική χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το Nivolumab BMS προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Προορίζεται για χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 60 λεπτών. Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται μέσω ενός εν σειρά, στείρου, μη πυρετογόνου φίλτρου χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης με μέγεθος πόρων 0,2-1,2 μm .

Το Nivolumab BMS δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση ή ταχεία (bolus) ένεση.

Η συνολική δόση του Nivolumab BMS που απαιτείται μπορεί να εγχυθεί απευθείας με τη μορφή διαλύματος συγκέντρωσης 10 mg/ml ή μπορεί να αραιωθεί σε συγκέντρωση έως και 1 mg/ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Για οδηγίες σχετικά με το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το nivolumab συνδέεται με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς (τουλάχιστον έως 5 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης) καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του nivolumab μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας με το nivolumab.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Εάν για την αντιμετώπιση μίας ανεπιθύμητης ενέργειας χρησιμοποιηθεί ανοσοκαταστολή με κορτικοστεροειδή, με την εμφάνιση βελτίωσης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σταδιακή μείωση της δόσης μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός. Η σταδιακή μείωση με ταχείς ρυθμούς μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ανεπιθύμητης ενέργειας. Εάν, παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών, υπάρχει επιδείνωση ή απουσία βελτίωσης, μπορεί να προστεθεί μη κορτικοστεροειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η χορήγηση του nivolumab δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου ενόσω ο ασθενής λαμβάνει ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών ή άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να γίνεται προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη ευκαιριακών λοιμώξεων.

Το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Κατά τη θεραπεία με nivolumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας όπως ακτινογραφικές μεταβολές (π.χ., εστιακές περιοχές θολρότητας δίκην θαμβής υάλου, πυκνωτικά διηθήματα), δύσπνοια και υποξία. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση πνευμονίτιδας Βαθμού 3 ή 4, το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση (συμπτωματικής) πνευμονίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κατά τη θεραπεία με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή διάρροια ή κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση διάρροιας και πρόσθετων συμπτωμάτων κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος και παρουσία βλέννης ή αίματος στα κόπρανα. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 4, το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 3, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων

μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται. Σε περίπτωση εμμένουσας διάρροιας ή κολίτιδας, πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Κατά τη θεραπεία με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή ηπατίτιδα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας όπως αυξήσεις των τρανσαμινασών και της ολικής χολερυθρίνης. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αύξησης των τρανσαμινασών ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3 ή 4, το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινήσει χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης των τρανσαμινασών ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται. Οι εμμένουσες αυξήσεις αυτών των εργαστηριακών τιμών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα ή νεφρική δυσλειτουργία

Κατά τη θεραπεία με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή νεφρίτιδα ή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα νεφρίτιδας και νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αυξήσεων της κρεατινίνης ορού Βαθμού 4, το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινήσει χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης ορού Βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινήσει χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις

Κατά τη θεραπεία με nivolumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές παθήσεις, περιλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού, της επινεφριδικής ανεπάρκειας, της υποφυσίτιδας, του σακχαρώδους διαβήτη και της διαβητικής κετοξέωσης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρινολογικών και για αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία (στην έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση). Οι ασθενείς μπορεί να

εμφανίσουν κόπωση, κεφαλαλγία, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, κοιλιακό άλγος, ασυνήθεις εντερικές συνήθειες και υπόταση ή μη ειδικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να παραπέμπουν σε άλλα αίτια, όπως εγκεφαλικές μεταστάσεις ή υποκείμενη νόσο. Εκτός αν έχει προσδιοριστεί άλλη αιτιολογία, τα σημεία ή συμπτώματα ενδοκρινολογίας θα πρέπει να θεωρούνται ως σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό.

Σε περίπτωση συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών, όπως απαιτείται. Σε περίπτωση συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία με μεθιμαζόλη, όπως απαιτείται. Θα πρέπει, επίσης, να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή του θυρεοειδούς. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σε περίπτωση συμπτωματικής ανεπάρκειας των επινεφριδίων, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά φυσιολογική υποκατάσταση των κορτικοστεροειδών, όπως απαιτείται. Η παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη υποκατάσταση κορτικοστεροειδών.

Σε περίπτωση συμπτωματικής υποφυσίτιδας, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά ορμονική υποκατάσταση, όπως απαιτείται. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή της υπόφυσης. Μόλις σημειωθεί βελτίωση, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστούν. Η παρακολούθηση της λειτουργίας της υπόφυσης και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σε περίπτωση συμπτωματικού διαβήτη, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά υποκατάσταση ινσουλίνης, όπως απαιτείται. Η παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη υποκατάσταση ινσουλίνης.

Σχετιζόμενο με το ανοσοποιητικό εξάνθημα

Κατά τη θεραπεία με nivolumab έχει παρατηρηθεί σοβαρό εξάνθημα, το οποίο ενδέχεται να σχετίζεται με το ανοσοποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση του nivolumab θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 3 και να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 4. Το σοβαρό εξάνθημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων πρεδνιζόνης.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του nivolumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με nivolumab σε κλινικές μελέτες με όλες τις δόσεις και τύπους όγκων: παγκρεατίτιδα, ραγοειδίτιδα, απομυελίνωση, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και απαγωγού νεύρου), σύνδρομο Guillain-Barré, υπούποφυσισμός και μυασθενικό σύνδρομο.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του nivolumab πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Μόλις σημειωθεί βελτίωση, η χορήγηση του nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Το nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης στην έγχυση, η έγχυση του nivolumab πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση στην έγχυση μπορούν να λάβουν nivolumab υπό στενή παρακολούθηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ή αυτοάνοση νόσο και συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια καθώς και οι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά πριν από την ένταξη στη μελέτη αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του NSCLC (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο

Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 0,1 mmol (ή 2,5 mg) νατρίου. Η προειδοποίηση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία ασθενών που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το Nivolumab BMS πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Ιατρό και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Αντιμετώπισης. Ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να συζητά με τον ασθενή σχετικά με τους κινδύνους της θεραπείας με το Nivolumab BMS. Στον ασθενή θα παρέχεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς με κάθε συνταγή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα για το οποίο δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του nivolumab.

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συστηματική ανοσοκαταστολή

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών στην αρχή, πριν από την έναρξη του nivolumab, πρέπει να αποφεύγεται καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο να επηρεάσουν τη φαρμακοδυναμική δράση. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη του nivolumab για την αντιμετώπιση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η συστηματική ανοσοκαταστολή μετά από την έναρξη θεραπείας με nivolumab δεν φαίνεται να αποκλείει την ανταπόκριση στο nivolumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του nivolumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG4 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και το nivolumab είναι μια IgG4. Επομένως, το nivolumab έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν συνιστάται η χρήση του nivolumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Αποτελεσματική αντισύλληψη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Nivolumab BMS.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το nivolumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με nivolumab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης του nivolumab στη γονιμότητα. Επομένως, είναι άγνωστη η επίδραση του nivolumab στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες, το nivolumab δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Λόγω ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η κόπωση (βλέπε παράγραφο 4.8), θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών έως ότου βεβαιωθούν ότι το nivolumab δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το nivolumab συνδέεται πιο συχνά με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή την απόσυρση του nivolumab (βλέπε «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Στα συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων δύο μελετών στο NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων (CA209017 και CA209063), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$ των ασθενών) ήταν κόπωση (33%), μειωμένη όρεξη (15%) και ναυτία (12%). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμού 1 ή 2).

Περίληπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων (n=248) των μελετών CA209017 και CA209063 παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με βάση την κατηγορία συστήματος οργάνων και τη συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων που αντιμετωπίστηκαν με nivolumab 3 mg/kg (CA209017 και CA209063)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές	βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Όχι συχνές	ιστιοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα (λεμφαδενίτιδα Kikuchi)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές	υποθυρεοειδισμός
Όχι συχνές	επινεφριδική ανεπάρκεια, θυρεοειδίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία, ζάλη
Όχι συχνές	μυασθενικό σύνδρομο, πολυνευροπάθεια
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	πνευμονίτιδα, δύσπνοια, βήχας
Όχι συχνές	διήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	ναυτία
Συχνές	διάρροια, στοματίτιδα, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
Όχι συχνές	κολίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές	κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	μυοσκελετικός πόνος, ^α αρθραλγία
Όχι συχνές	ρευματική πολυμυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση
Συχνές	πυρεξία, οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις:	
Πολύ συχνές	αυξημένη AST, ^β αυξημένη ALT, ^β αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, ^β αυξημένη κρεατινίνη, ^β μειωμένα λεμφοκύτταρα, ^β μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ^β μειωμένη αιμοσφαιρίνη, ^β υπερασβεστιαμία, ^β υπασβεστιαμία, ^β υπερκαλιαιμία, ^β υποκαλιαιμία, ^β υπομαγνησιαμία, ^β υπονατρίαμία ^β
Συχνές	αυξημένη ολική χολερυθρίνη, ^β μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων, ^β υπερμαγνησιαμία, ^β υπερνατρίαμία ^β
Όχι συχνές	Αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση

^α Ο μυοσκελετικός πόνος αποτελεί ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει οσφυαλγία, οστικό πόνο, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, μυοσκελετική δυσανεξία, μυαλγία, αυχεναλγία, άλγος στα άκρα, πόνο στη γνάθο, άλγος σπονδυλικής στήλης.

^β Οι συχνότητες αποτυπώνουν την αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση των εργαστηριακών μετρήσεων από την έναρξη της μελέτης. Ανατρέξτε παρακάτω στην παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα για τις ακόλουθες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν nivolumab 3 mg/kg σε δύο μελέτες για το NSCLC (CA209017 και CA209063, βλέπε παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 5,2% (13/248). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 2,8% (7/248) και στο 1,6% (4/248) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 4 ή 5. Στη μελέτη MDX1106-03 φάσης 1, πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένου ενός περιστατικού Βαθμού 4 σε 1 ασθενή, αναφέρθηκε σε 3/37 ασθενείς (8,1%) με NSCLC που έλαβαν nivolumab 3 mg/kg.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 11,6 εβδομάδες (εύρος: 2,6-85,1). Έντεκα ασθενείς έλαβαν κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις (τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης) με διάμεση δόση έναρξης 1,1 mg/kg (εύρος: 0,5-4,0) για διάμεση συνολική διάρκεια 4,3 εβδομάδων (εύρος: 0,6-13,1). Για οκτώ ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών με περιστατικό Βαθμού 3, απαιτήθηκε οριστική διακοπή του nivolumab λόγω πνευμονίτιδας. Αποδρομή παρουσιάστηκε και στους 13 ασθενείς με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 3,9 εβδομάδων (εύρος: 0,6-13,4).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 9,3% (23/248). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 2% (5/248) και στο 1,6% (4/248) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 4 ή 5.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 5,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-91,0). Τρεις ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών με περιστατικό Βαθμού 3, έλαβαν κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις (τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης) με διάμεση δόση έναρξης 0,6 mg/kg (εύρος: 0,4-1,3) για διάμεση χρονική διάρκεια 2,0 εβδομάδων (εύρος: 1,4-14,1). Για έναν ασθενή απαιτήθηκε οριστική διακοπή του nivolumab λόγω διάρροιας Βαθμού 3. Αποδρομή παρουσιάστηκε σε 19 ασθενείς (83%) με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 2,0 εβδομάδων (εύρος: 0,1-31,0).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 1,2% (3/248). Περιστατικά Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 0,4% (1/248) των ασθενών. Σε αυτές τις μελέτες δεν αναφέρθηκαν περιστατικά Βαθμού 3-5.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 25,1 εβδομάδες (εύρος: 4,1-31,1). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβε κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις. Για έναν ασθενή απαιτήθηκε οριστική διακοπή του nivolumab λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών Βαθμού 2. Αποδρομή παρουσιάστηκε σε 2 ασθενείς (67%) με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 4,1 εβδομάδων (εύρος: 2,9-22,3⁺). Το «+» υποδηλώνει παρατήρηση που έχει περικοπεί.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 3,2% (8/248). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,2% (3/248) και στο 0,4% (1/248) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες δεν αναφέρθηκε νεφρίτιδα ή νεφρική δυσλειτουργία Βαθμού 4 ή 5.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 10,5 εβδομάδες (εύρος: 2,1-27,0). Δύο ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου του ασθενούς με το περιστατικό Βαθμού 3 (διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων), έλαβαν κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις (τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης) με διάμεση δόση έναρξης 0,8 mg/kg (εύρος: 0,5-1,2) για διάμεση χρονική διάρκεια 5,3 εβδομάδων (εύρος: 0,9-9,7). Αποδρομή παρουσιάστηκε σε 5 ασθενείς (71%),

συμπεριλαμβανομένου του περιστατικού Βαθμού 3, με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 5,9 εβδομάδων (εύρος: 0,7-37,6⁺). Το «⁺» υποδηλώνει παρατήρηση που έχει περικοπεί.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρinoπάθειες

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση θυρεοειδικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του υποθυρεοειδισμού ή της θυρεοειδίτιδας ήταν 4,4% (11/248). Περιστατικά Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 3,6% (9/248) των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 3-5. Η επίπτωση επινεφριδικής ανεπάρκειας ήταν 0,4% (1/248, Βαθμός 3). Σε αυτές τις μελέτες δεν υπήρξαν αναφορές για υποφυσίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη ή διαβητική κετοξέωση.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρinoπαθειών ήταν 17,8 εβδομάδες (εύρος: 6,1-33,1). Τρεις ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου του ενός ασθενούς με επινεφριδική ανεπάρκεια Βαθμού 3, έλαβαν κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις (τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης) με διάμεση δόση έναρξης 1,1 mg/kg (εύρος: 0,5-1,3) για 2,7 εβδομάδες (εύρος: 0,6-4,6). Για το περιστατικό Βαθμού 3 απαιτήθηκε οριστική διακοπή του nivolumab. Αποδρομή παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς (50%) με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 20,6 εβδομάδων (0,4-47,6⁺). Το «⁺» υποδηλώνει παρατήρηση που έχει περικοπεί.

Σχετιζόμενο με το ανοσοποιητικό εξάνθημα

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 12,1% (30/248). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,6% (4/248) και στο 0,8% (2/248) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες δεν αναφέρθηκαν περιστατικά εξανθήματος Βαθμού 4 ή 5.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 8,1 εβδομάδες (εύρος: 0,3-51,9). Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Σε δύο ασθενείς (1 με εξάνθημα Βαθμού 2 και 1 με εξάνθημα Βαθμού 3) χρειάστηκε οριστική διακοπή του nivolumab. Αποδρομή παρουσιάστηκε σε 24 ασθενείς (83%), περιλαμβανομένων και των 2 ασθενών με περιστατικό Βαθμού 3, με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 5,7 εβδομάδες (εύρος: 0,1- 46,9⁺). Το «⁺» υποδηλώνει παρατήρηση που έχει περικοπεί.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, η επίπτωση υπερευαισθησίας/αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 1,6% (4/248). Βαθμού 3 αναφυλακτική αντίδραση και Βαθμού 4 υπερευαισθησία αναφέρθηκαν σε 1 ασθενή η κάθε μία, αντίστοιχα. Και τα δύο αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διακοπή και υποχώρησαν με θεραπεία.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Στις μελέτες CA209017 και CA209063, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν ως εξής: 13,2% για τα μειωμένα λεμφοκύτταρα, 9% για την υπονατρίαμια, 2,9% για την υπερασβεστιαμια και την υπερκαλιαιμία, 2,5% για τη μειωμένη αιμοσφαιρίνη (όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3), 2,0% για την υποκαλιαιμία, 1,6% για το μειωμένο αριθμό ουδετεροφίλων, 1,3% για την υπομαγνησιαμια, 1,2% για την υπασβεστιαμια, 0,8% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη και 0,4% για την αυξημένη AST, το μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, την υπερμαγνησιαμια και την υπερνατρίαμια. Δεν σημειώθηκε επιδείνωση σε Βαθμό 3 ή 4 όσον αφορά την αυξημένη ALT, την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και την αυξημένη κρεατινίνη.

Στη μελέτη CA209017, υπερασβεστιαμια αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα του nivolumab (31/130, 24%) από ό,τι στην ομάδα της δοσεταξέλης (9/124, 7%). Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή. Παρότι στη μελέτη CA209017 δεν αναφέρθηκε υπερπαραθυρεοειδισμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο σχετιζόμενου με το ανοσοποιητικό υπερπαραθυρεοειδισμού, ιδίως εάν συσχετίζεται με υποφωσφοραμια (αναφέρθηκε σε 6 ασθενείς με υπερασβεστιαμια σε αυτή τη μελέτη).

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής απάντησης στο nivolumab. Από τους 497 ασθενείς που ελάμβαναν nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων έναντι του προϊόντος, 51 ασθενείς (10,3%)

βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα κατά του προϊόντος που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία μέσω μίας δοκιμασίας ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECL). Μόνο 4 ασθενείς (0,8%) ήταν επίμονα θετικοί. Εξουδετερωτικά αντισώματα ανιχνεύθηκαν μόνο σε 5 (1,0% του συνόλου) από τους ασθενείς που ήταν θετικοί ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του προϊόντος. Δεν υπήρχαν ενδείξεις μεταβολής του προφίλ φαρμακοκινητικής ή τοξικότητας εξαιτίας της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του προϊόντος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας στις κλινικές δοκιμές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.
Κωδικός ATC: L01XC17.

Μηχανισμός δράσης

Το nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (HuMAb) ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδέεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδραση με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των T-κυττάρων, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης των T-κυττάρων. Η σύνδεση του PD-1 με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορεί να εκφράζονται από όγκους ή άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οδηγεί σε αναστολή του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων, καθώς και της απελευθέρωσης κυτταροκινών. Το nivolumab ενισχύει την απάντηση των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της αντινεοπλασματικής απάντησης, μέσω αναστολής της πρόσδεσης της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Σε συγγενή μοντέλα ποντικών, η αναστολή της δραστηριότητας της PD-1 οδήγησε σε μειωμένη ανάπτυξη του όγκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη έναντι δοσεταζέλης (CA209017)

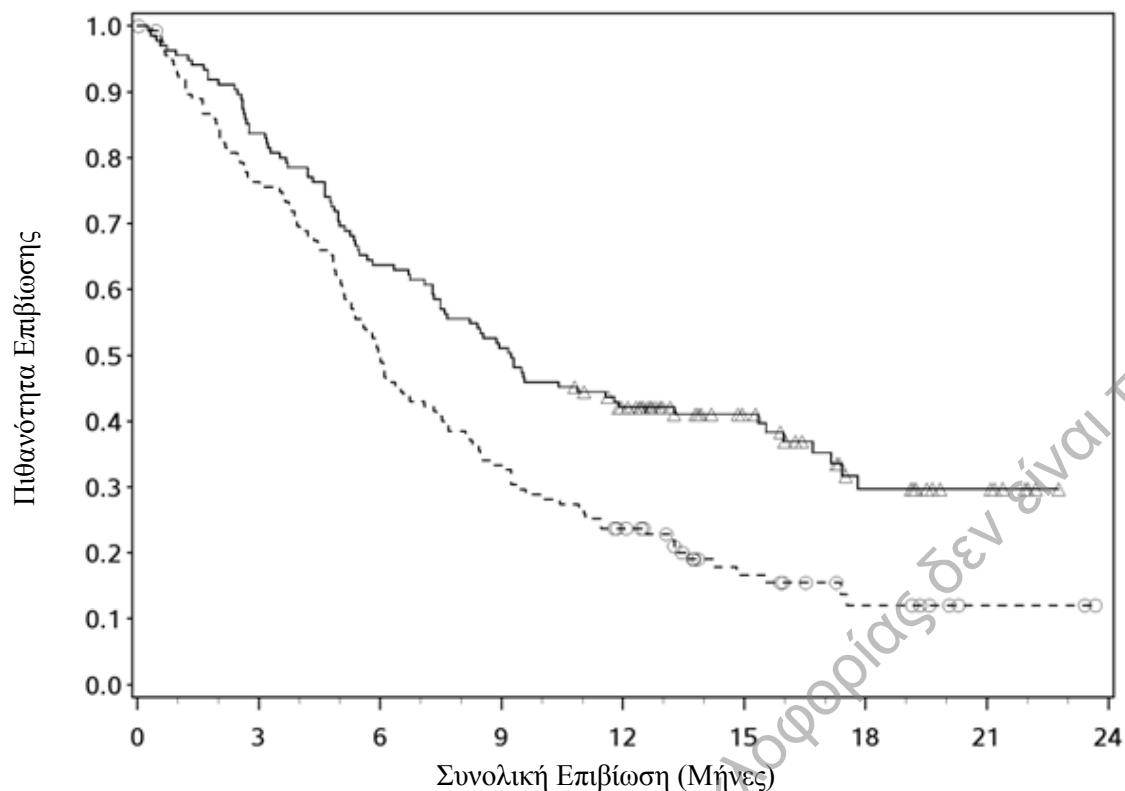
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ή μεταστατικού NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209017). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή άνω) που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη ενός διπλού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση πλατινούχο σκεύασμα στο παρελθόν και είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1. Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοση νόσο, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια ή μη αντιμετωπισθείσα μετάσταση στον εγκέφαλο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με αντιμετωπισθείσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο θεωρήθηκαν κατάλληλοι προς ένταξη στη μελέτη εάν η νευρολογική τους λειτουργία είχε επανέλθει στην αρχική κατάσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη και δεν ελάμβαναν κορτικοστεροειδή ή λάμβαναν σταθερή ή μειωμένη δόση <10 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως.

Συνολικά 272 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν είτε nivolumab 3 mg/kg (N = 135) χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες είτε δοσεταξέλη 75 mg/m² (N = 137) χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι αξιολογήσεις του όγκου, σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1, διεξήχθησαν 9 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν μετέπειτα κάθε 6 εβδομάδες. Η κύρια παράμετρος έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Οι κύριες δευτερεύουσες παράμετροι έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS). Επιπλέον, οι βελτιώσεις των συμπτωμάτων και η συνολική κατάσταση της υγείας αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το μέσο δείκτη επιβάρυνσης από τα συμπτώματα με βάση τη Βαθμολογία των Συμπτωμάτων του Καρκίνου του Πνεύμονα (LCSS) και την Οπτική Αναλογική Κλίμακα EQ-5D (EQ-VAS), αντίστοιχα.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 39-85) με το 44% να είναι ≥ 65 ετών και το 11% να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (93%) και άνδρες (76%). Το τριάντα ένα τις εκατό είχαν επιδείνωση νόσου που αναφέρθηκε ως η βέλτιστη ανταπόκριση στο πιο πρόσφατο προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα που έλαβαν και το 45% έλαβαν nivolumab εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωση του πιο πρόσφατου προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος. Η αρχική βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (24%) ή 1 (76%).

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209017)



Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Δοσεταξέλη

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (συμβάντα: 86/135), διάμεση τιμή και 95% CI : 9,23 (7,33, 13,27)

--○-- Δοσεταξέλη (συμβάντα: 113/137), διάμεση τιμή και 95% CI : 6,01 (5,13, 7,33)

Το παρατηρούμενο όφελος ως προς την OS καταδείχθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες των ασθενών. Όφελος ως προς την επιβίωση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς είχαν όγκους που χαρακτηρίστηκαν αρνητικοί ή θετικοί ως προς το PD-L1 (όριο 1%, 5% ή 10% αναφορικά με την έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των κυττάρων του όγκου). Ωστόσο, ο ρόλος αυτού του βιολογικού δείκτη (έκφραση PD-L1) δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.

Η μελέτη CA209017 περιελάμβανε περιορισμένο αριθμό ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών (11 στην ομάδα του nivolumab και 18 στην ομάδα της δοσεταξέλης). Το nivolumab επέδειξε αριθμητικά μικρότερη επίδραση στην OS (HR 1,85, 95% CI: 0,76, 4,51), την PFS (HR=1,76, 95% CI: 0,77, 4,05) και το ORR (9,1% έναντι 16,7%). Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα στοιχεία.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	δοσεταξέλη (n = 137)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	86 (63,7)	113 (82,5)
Αναλογία κινδύνου		0,59
96,85% CI		(0,43, 0,81)
τιμή p		0,0002
Διάμεση τιμή (95%CI) (μήνες)	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)		2,64 (1,27, 5,49)
Τιμή p		0,0083
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	1 (0,7%)	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Σταθερή νόσος (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη		
Συμβάντα	105 (77,8)	122 (89,1)
Αναλογία κινδύνου		0,62
95% CI		(0,47, 0,81)
τιμή p		< 0,0004
Διάμεση τιμή (95%CI) (μήνες)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

Το ποσοστό βελτίωσης των σχετιζόμενων με τη νόσο συμπτωμάτων, με βάση την LCSS, ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας του nivolumab (18,5%) και της ομάδας της δοσεταξέλης (21,2%). Η μέση EQ-VAS αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου και για τις δύο ομάδες θεραπείας, υποδεικνύοντας καλύτερη συνολική κατάσταση της υγείας για τους ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία.

Μονού σκέλους, φάσης 2 μελέτη (CA209063)

Η μελέτη CA209063 ήταν μία μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη που διεξήχθη σε 117 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων ύστερα από δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας. Κατά τα άλλα, τα κριτήρια ένταξης που εφαρμόστηκαν ήταν παρόμοια με της μελέτης CA209017. Το nivolumab 3 mg/kg επέδειξε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), διάμεση OS 8,21 μήνες (95% CI: 6,05-10,9 μήνες) και διάμεση PFS 1,87 μήνες (95% CI 1,77-3,15 μήνες). Η PFS μετρήθηκε με βάση τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1. Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος ήταν 41%.

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

Συνολικά δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) και νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Τα δεδομένα από ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το nivolumab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση των κακοήθων συμπαγών όγκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) του nivolumab είναι γραμμική στο εύρος δόσεων από 0,1 έως 10 mg/kg. Η γεωμετρική μέση κάθαρση (CL), ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής και η μέση έκθεση σε σταθερή κατάσταση στο nivolumab χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες στη δόση των 3 mg/kg ήταν 9,5 ml/h, 26,7 ημέρες και 75,3 μg/mL, αντίστοιχα, με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Η κάθαρση του nivolumab αυξανόταν με το σωματικό βάρος. Η χορήγηση κανονικοποιημένων, ως προς το σωματικό βάρος, δόσεων οδήγησε σε κατά προσέγγιση ομοιόμορφες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ένα μεγάλο εύρος τιμών σωματικού βάρους (34-162 kg).

Η μεταβολική οδός του nivolumab δεν έχει προσδιοριστεί. Αναμένεται ότι το nivolumab διασπάται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν κατέδειξε διαφορές στην κάθαρση του nivolumab με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον τύπο του όγκου, το μέγεθος του όγκου και την ηπατική δυσλειτουργία. Παρόλο που η κατάσταση κατά ECOG, ο αρχικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), η λευκωματίνη, το σωματικό βάρος και η ήπια ηπατική δυσλειτουργία επηρέασαν την κάθαρση του nivolumab, η επίδραση δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του nivolumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια (GFR < 90 και ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 379), μέτρια (GFR < 60 και ≥ 30 ml/min/1,73 m², n = 179) ή σοβαρή (GFR < 30 και ≥ 15 ml/min/1,73 m², n = 2) νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 342) στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του nivolumab μεταξύ των ασθενών με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του nivolumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $1,0 \times$ έως $1,5 \times$ ULN ή AST > ULN με βάση τα κριτήρια του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για την ηπατική δυσλειτουργία, n = 92) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και AST \leq ULN, n = 804) στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του nivolumab μεταξύ των ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το nivolumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη > $1,5 \times$ έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > $3 \times$ ULN οποιαδήποτε τιμή AST) (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μοντέλα ποντικών για την κύηση έχει αποδειχθεί ότι ο αποκλεισμός της σηματοδοτικής οδού του PD-L1 διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και αυξάνει την εμβρυϊκή απώλεια. Οι επιδράσεις του

nivolumab στην προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη αξιολογήθηκαν σε πιθήκους που έλαβαν nivolumab δύο φορές την εβδομάδα από την έναρξη της οργανογένεσης στο πρώτο τρίμηνο έως τον τοκετό, σε επίπεδα έκθεσης 8 ή 35 φορές υψηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται με την κλινική δόση των 3 mg/kg του nivolumab (με βάση την AUC). Δοσοεξαρτώμενη αύξηση των αποβολών και αυξημένη νεογνική θνησιμότητα σημειώθηκε από την αρχή του τρίτου τριμήνου .

Οι υπόλοιποι απόγονοι των θηλυκών που έλαβαν nivolumab επιβίωσαν έως την προγραμματισμένη ολοκλήρωση της κύησης, χωρίς σχετιζόμενα με τη θεραπεία κλινικά σημεία, αλλοιώσεις στη φυσιολογική ανάπτυξη, επιδράσεις στο βάρος των οργάνων, ή μακροσκοπικές και μικροσκοπικές παθολογικές μεταβολές. Τα αποτελέσματα για τους δείκτες ανάπτυξης, όπως και οι παράμετροι τερατογένεσης, οι νευροσυμπεριφορικές παράμετροι, οι ανοσολογικές παράμετροι και οι κλινικοπαθολογικές παράμετροι για όλη τη μεταγεννητική περίοδο των 6 μηνών ήταν συγκρίσιμα με αυτά της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, με βάση το μηχανισμό δράσης του, η έκθεση του εμβρύου στο nivolumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό διαταραχών ή να μεταβάλλει τη φυσιολογική ανοσολογική ανταπόκριση, ενώ σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές έχουν αναφερθεί σε ποντικούς με εξουδετερωμένο (knockout) γονίδιο PD-1.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το nivolumab.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό κιτρικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Μαννιτόλη (E421)
Πεντετικό οξύ (διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ)
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το Nivolumab BMS δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
2 χρόνια.

Μετά από το άνοιγμα

Από μικροβιολογικής άποψης, όταν ανοίγεται, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχέεται ή να διαλύεται και να εγχέεται αμέσως.

Μετά από την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του Nivolumab BMS έχουν αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C προστατευμένο από το φως και για ένα μέγιστο διάστημα 4 ωρών σε θερμοκρασία 20°C-25°C και φωτισμό δωματίου (αυτό το διάστημα των 4 ωρών από το σύνολο των 24 ωρών πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη διάρκεια χορήγησης του προϊόντος).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

4 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 10 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και σκούρα μπλε αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.
10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 10 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και γκρι αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα αναφορικά με την ασηψία.

Προετοιμασία και χορήγηση

Υπολογισμός της δόσης

Η συνταγογραφημένη δόση για τον ασθενή δίνεται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφημένη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS ώστε να παρασκευαστεί η συνολική δόση για τον ασθενή.

- Συνολική δόση nivolumab σε mg = σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg × συνταγογραφημένη δόση σε mg/kg.
- Όγκος πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS που απαιτείται για την παρασκευή της δόσης (ml) = συνολική δόση σε mg, διαιρεμένη διά 10 (η περιεκτικότητα του πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS είναι 10 mg/ml).

Προετοιμασία της έγχυσης

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση. Η έγχυση θα πρέπει να ετοιμάζεται σε θάλαμο γραμμικής ροής ή σε ερμάριο ασφαλείας χρησιμοποιώντας τις πρότυπες προφυλάξεις για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλέβιων παραγόντων.

Το Nivolumab BMS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

- χωρίς αραίωση, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα, είτε
- μετά από αραίωση σε συγκεντρώσεις έως και 1 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1 και 10 mg/ml. Το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS μπορεί να αραιωθεί με:
 - ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
 - ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

BHMA 1

- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελάχιστα ελαφρά σωματίδια.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS χρησιμοποιώντας μία κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα.

ΒΗΜΑ 2

- Μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε μία αποστειρωμένη, κενή γυάλινη φιάλη ή σε περιέκτη ενδοφλέβιας έγχυσης (από PVC ή πολυολεφίνη).
- Εάν χρειάζεται, αραιώστε με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

Η έγχυση του Nivolumab BMS δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη μορφή ενδοφλέβιας ένεσης ή ταχείας (bolus) ένεσης.

Χορηγήστε το διάλυμα Nivolumab BMS με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών.

Το διάλυμα Nivolumab BMS δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Χρησιμοποιείτε μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Χρησιμοποιείτε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του Nivolumab BMS είναι συμβατή με περιέκτες από PVC και πολυολεφίνη, γυάλινες φιάλες, σετ έγχυσης από PVC και εν σειρά φίλτρα με μεμβράνες από σουλφονικό πολυαιθέρα με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm.

Μετά τη χορήγηση της δόσης του nivolumab, εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Απορριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1026/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη της κυκλοφορίας του Nivolumab BMS σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιασδήποτε άλλης πτυχής του προγράμματος, με την Αρμόδια Εθνική Αρχή.

Στόχος του εκπαιδευτικού προγράμματος είναι να αυξηθεί η επίγνωση σχετικά με τα πιθανά, σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονται με τη χρήση του Nivolumab BMS και με τον τρόπο αντιμετώπισής τους, καθώς και να αυξηθεί η επίγνωση των ασθενών ή των φροντιστών τους σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που συνδέονται με αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Nivolumab BMS, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς /φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Nivolumab BMS, έχουν πρόσβαση ή τους έχει παρασχεθεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Το Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει τα εξής:

- Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγός Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Ο Οδηγός Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Συναφείς πληροφορίες (π.χ. σοβαρότητα, βαρύτητα, συχνότητα, χρόνο έως την έναρξη, αναστρεψιμότητα του ΑΕ κατά περίπτωση) για τις εξής ανησυχητικές καταστάσεις αναφορικά με την ασφάλεια:
 - Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Νεφρίτιδα ή νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Ενδοκρινολογικές παθήσεις που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Εξάνθημα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
- Λεπτομέρειες σχετικά με τρόπους ελαχιστοποίησης της ανησυχίας για την ασφάλεια μέσω κατάλληλης παρακολούθησης και διαχείρισης
- **Η κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
- Ότι η θεραπεία με το Nivolumab BMS ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο για:
 - Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Νεφρίτιδα ή νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Ενδοκρινολογικές παθήσεις που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Εξάνθημα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
- Σημεία ή συμπτώματα της κατάστασης που προκαλεί ανησυχία αναφορικά με την ασφάλεια και τότε θα πρέπει να αναζητείται φροντίδα από έναν επαγγελματία υγείας
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογράφησε το Nivolumab BMS

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
1. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει επικαιροποιημένα στοιχεία για τη συνολική επιβίωση για τη μελέτη CA209017: μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη του nivolumab έναντι δοσεταξέλης σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη ενός διπλού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση πλατινούχο σκεύασμα στο παρελθόν.	Τα επικαιροποιημένα δεδομένα θα πρέπει να κατατεθούν έως τις 31 Δεκεμβρίου 2015
2. Θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η αξία των βιολογικών δεικτών για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του nivolumab και συγκεκριμένα θα πρέπει: <ol style="list-style-type: none"> 1. Να συνεχιστεί η διερεύνηση για το βέλτιστο όριο όσον αφορά τη θετικότητα στο PD-L1 με βάση τη μέθοδο προσδιορισμού που χρησιμοποιείται αυτή τη στιγμή για την περαιτέρω αποσαφήνιση της αξίας του ως παράγοντα πρόβλεψης της αποτελεσματικότητας του nivolumab. Αυτές οι αναλύσεις θα διενεργηθούν στις μελέτες CA209037 και CA209066 σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. 2. Να διερευνηθεί περαιτέρω η αξία βιολογικών δεικτών εκτός της κατάστασης της έκφρασης του PD-L1 στο επίπεδο της μεμβράνης των καρκινικών κυττάρων μέσω IHC (π.χ. άλλες μέθοδοι δοκιμασίες, μαζί με τα σχετικά όρια αποκοπής, οι οποίες θα μπορούσαν να διαθέτουν μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση όσον αφορά την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία βάσει PD-L1, PD-L2, λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο με μέτρηση της πυκνότητας των CD8+T, υπογραφής RNA, κτλ) στην πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του nivolumab. Αυτές οι επιπλέον αναλύσεις βιολογικών δεικτών πραγματοποιούνται στα πλαίσια της μελέτης CA209-038 και της μελέτης CA209-066. 3. Να διερευνηθεί περαιτέρω σε μετεγκριτικό επίπεδο η σχέση ανάμεσα στην έκφραση του PDL-1 και του PDL-2 στη Φάση 1 (CA209009, CA209038 και CA209064). 4. Να διερευνηθούν περαιτέρω οι αναλύσεις συσχέτισης ανάμεσα στην έκφραση του PDL-1 και του PDL-2 που διενεργήθηκαν στη μελέτη CA209-066. 5. Να διερευνηθεί περαιτέρω σε μετεγκριτικό επίπεδο η πιθανή αλλαγή της κατάστασης του PD-L1 του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και/ή της εξέλιξης του όγκου στις μελέτες CA209-009, CA209-038 και CA209-064. 	<p>30 Σεπτεμβρίου 2015</p> <p>30 Σεπτεμβρίου 2017</p> <p>31 Μαρτίου 2017</p> <p>31 Δεκεμβρίου 2017</p> <p>30 Σεπτεμβρίου 2017</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nivolumab BMS 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
nivolumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 40 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg nivolumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διυδρικό κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, μαννιτόλη (E421), πεντατικό οξύ, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

40 mg/4 mL

100 mg/10 mL

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μόνο για μία χρήση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1026/001 40 mg φιαλίδιο
EU/1/15/1026/002 100 mg φιαλίδιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nivolumab BMS 10 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
nivolumab
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για μία χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Nivolumab BMS 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. nivolumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

Είναι σημαντικό να έχετε πάντα μαζί σας την Κάρτα Προειδοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nivolumab BMS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Nivolumab BMS
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Nivolumab BMS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Nivolumab BMS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nivolumab BMS και ποια είναι η χρήση του

Το Nivolumab BMS είναι ένα φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ένας τύπος καρκίνου του πνεύμονα) σε ενήλικες. Περιέχει τη δραστική ουσία nivolumab που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε μία συγκεκριμένη ουσία-στόχο στον οργανισμό.

Το nivolumab συνδέεται σε μία πρωτεΐνη-στόχο που ονομάζεται υποδοχέας προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1), που μπορεί να απενεργοποιήσει τη δραστηριότητα των Τ-κυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του οργανισμού). Μέσω της σύνδεσης στο PD-1, το nivolumab αναστέλλει τη δράση του και αποτρέπει την απενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Αυτό βοηθά να αυξηθεί η δραστηριότητά τους ενάντια στα κύτταρα του καρκίνου του πνεύμονα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Nivolumab BMS

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Nivolumab BMS:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο nivolumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 «Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν δεν είστε σίγουροι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Nivolumab BMS, διότι μπορεί να προκαλέσει:

- **Προβλήματα με τους πνεύμονές σας** όπως δυσκολία στην αναπνοή ή βήχα. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια).

- **Διάρροια** (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα) ή οποιαδήποτε συμπτώματα **φλεγμονής του εντέρου** (κολίτιδα), όπως πόνος του στομάχου και παρουσία βλέννης ή αίματος στα κόπρανα.
- **Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)** Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας ή κόπωση.
- **Φλεγμονή ή προβλήματα με τους νεφρούς σας.** Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ή μειωμένος όγκος ούρων.
- **Προβλήματα με τους αδένες σας που παράγουν ορμόνες** (συμπεριλαμβανομένων της υπόφυσης, του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων) που μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας αυτών των αδένων. Τα σημεία και τα συμπτώματα που υποδεικνύουν ότι αυτοί οι αδένες δεν λειτουργούν σωστά μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση (υπερβολική κούραση), μεταβολή του σωματικού βάρους ή πονοκέφαλο και οπτικές διαταραχές.
- **Διαβήτη** (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική δίψα, πολύ αυξημένη ποσότητα ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια σωματικού βάρους, αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, αδυναμία, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και γενικό αίσθημα αδιαθεσίας) ή **διαβητική κετοξέωση** (παρουσία οξέος στο αίμα που παράγεται από το διαβήτη).
- **Φλεγμονή του δέρματος** που μπορεί να οδηγήσει σε εξάνθημα και κνησμό.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε κάποια από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα ή αν αυτά επιδεινωθούν. **Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.** Ο γιατρός σας μπορεί

- να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να προληφθούν οι επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας,
- να καθυστερήσει την επόμενη δόση του Nivolumab BMS,
- ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με το Nivolumab BMS.

Επισημαίνεται ότι αυτά τα σημεία και συμπτώματα **ορισμένες φορές παρουσιάζονται καθυστερημένα** και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Πριν από τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα κάνετε επίσης **εξετάσεις αίματος** πριν από τη θεραπεία σας.

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Nivolumab BMS εάν:

- σας έχουν πει ότι ο **καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλό σας**
- έχετε κάποιο **αυτοάνοσο νόσημα** (μία κατάσταση στην οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα).
- έχετε οποιοδήποτε ιστορικό **φλεγμονής των πνευμόνων.**
- έχετε λάβει **φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος.**

Παιδιά και έφηβοι

Το Nivolumab BMS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Nivolumab BMS

Προτού σας χορηγηθεί το Nivolumab BMS, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή, καθώς αυτά τα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση του Nivolumab BMS. Ωστόσο, ενόσω αντιμετωπίζετε με Nivolumab BMS, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει κορτικοστεροειδή για τη μείωση οποιονδήποτε πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανίσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, χωρίς αυτό να επηρεάσει την επίδραση του φαρμάκου.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. **Μην παίρνετε άλλα φάρμακα** κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ή εάν θηλάζετε.

Μην χρησιμοποιήσετε το Nivolumab BMS αν είστε έγκυος, εκτός και εάν σας το πει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του Nivolumab BMS σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές, αλλά είναι πιθανό η δραστική ουσία, το nivolumab, να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο.

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία **αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης** κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Nivolumab BMS και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Nivolumab BMS, αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος.
- Αν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε Nivolumab BMS, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

Δεν είναι γνωστό εάν το nivolumab περνά στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. **Ρωτήστε το γιατρό σας** αν μπορείτε να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Nivolumab BMS ή μετά από αυτή.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το nivolumab είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές. Ωστόσο, να είστε προσεκτικοί όταν εκτελείτε αυτές τις δραστηριότητες έως ότου βεβαιωθείτε ότι το nivolumab δεν θα επηρεάζει δυσμενώς.

Το Nivolumab BMS περιέχει νάτριο

Ενημερώστε το γιατρό σας αν βρίσκεστε σε διαίτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (αλάτι) προτού σας χορηγηθεί το Nivolumab BMS. Το φάρμακο αυτό περιέχει 2,5 mg νατρίου ανά ml πυκνού διαλύματος.

Τις πληροφορίες αυτές θα τις βρείτε επίσης στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την Κάρτα Προειδοποίησης και να τη δείξετε στον (στην) σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Nivolumab BMS

Πόσο Nivolumab BMS χορηγείται

Η ποσότητα του Nivolumab BMS θα σας χορηγείται θα υπολογιστεί με βάση το σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους.

Ανάλογα με τη δόση σας, η κατάλληλη ποσότητα του Nivolumab BMS θα αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια Nivolumab BMS για να παρασκευαστεί η απαιτούμενη δόση.

Πώς χορηγείται το Nivolumab BMS

Η θεραπεία με Nivolumab BMS θα σας χορηγηθεί σε ένα νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

Το Nivolumab BMS θα σας χορηγείται με τη μορφή έγχυσης (στάγδην) σε μία φλέβα (ενδοφλεβίως) σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί το Nivolumab BMS για όσο διάστημα εξακολουθείτε να ωφελείστε από αυτό ή έως ότου σταματήσετε να ανέχετε τη θεραπεία.

Αν χάσετε μία δόση του Nivolumab BMS

Είναι πολύ σημαντικό για εσάς να τηρήσετε όλα τα ραντεβού σας για να λάβετε το Nivolumab BMS. Αν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε το γιατρό σας πότε μπορεί να προγραμματιστεί η επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Nivolumab BMS

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην διακόψετε τη θεραπεία με Nivolumab BMS εκτός αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας ή με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Να είστε σε επαγρύπνηση για σημαντικά συμπτώματα φλεγμονής. Το Nivolumab BMS δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε διάφορα μέρη του οργανισμού σας. Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οργανισμό σας και μερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή και να απαιτείται θεραπεία ή διακοπή του nivolumab.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το nivolumab:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μειωμένη όρεξη
- Ναυτία
- Αίσθηση κόρασης ή αδυναμίας

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, η οποία μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κόρασης ή πρόσληψη σωματικού βάρους.
- Φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, πόνο των χεριών και των ποδιών με αίσθημα κνησμού ή καψίματος, πονοκέφαλο, ζάλη
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα), που χαρακτηρίζεται από βήχα και δυσκολία στην αναπνοή, λαχάνιασμα (δύσπνοια), βήχας
- Διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), στοματικά έλκη και επιχειλίου έρπης (στοματίτιδα), έμετος, πόνος του στομάχου, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- Πόνος στους μύες, τα οστά και τις αρθρώσεις
- Πυρετός, οίδημα (πρήξιμο)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Βρογχίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Μία νόσο που προκαλεί φλεγμονή ή διόγκωση ενός λεμφαδένα (λεμφαδενίτιδα Kikuchi)
- Αλλεργική αντίδραση, αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του φαρμάκου
- Επινεφρίδια που δεν λειτουργούν σωστά, φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένου
- Μία κατάσταση κατά την οποία οι μύες καθίστανται αδύναμοι και κουράζονται εύκολα (μυασθενικό σύνδρομο), βλάβη στα νεύρα σε διάφορα μέρη του οργανισμού που μπορεί να προκαλέσει μειωμένη αισθητικότητα ή να επηρεάσει την κίνηση
- Ταχυκαρδία
- Φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- Συλλογή υγρού στους πνεύμονες
- Φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα), έλκος του λεπτού εντέρου
- Κνίδωση (κνησμάδες, τραχύ εξάνθημα)
- Φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο ή δυσκαμψία
- Νεφροπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω. Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Μεταβολές στα αποτελέσματα εξετάσεων

Το Nivolumab BMS μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξάγονται από το γιατρό σας. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα οποία μεταφέρουν το οξυγόνο), των λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων) ή των αιμοπεταλίων (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας, υψηλότερα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης στο αίμα)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων της νεφρικής λειτουργίας (αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα σας)
- Μη φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, καλίου, μαγνησίου ή νατρίου στο αίμα σας
- Αυξημένα επίπεδα του ενζύμου που διασπά τα λιπίδια καθώς και του ενζύμου που διασπά το άμυλο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε το γιατρό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Nivolumab BMS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nivolumab BMS

- Η δραστική ουσία είναι το nivolumab.
Κάθε ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε 40 mg (σε 4 ml), είτε 100 mg (σε 10 ml) nivolumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό κιτρικό νάτριο, γλωριούχο νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Nivolumab BMS περιέχει νάτριο»), μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Nivolumab BMS και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελάχιστα ελαφρά σωματίδια.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 φιαλίδιο των 4 ml, είτε 1 φιαλίδιο των 10 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
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

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. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Προετοιμασία και χορήγηση του Nivolumab BMS

Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα αναφορικά με την ασηψία.

Υπολογισμός της δόσης

Η συνταγογραφημένη δόση για τον ασθενή δίνεται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφημένη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS ώστε να παρασκευαστεί η συνολική δόση για τον ασθενή.

- **Συνολική δόση nivolumab** σε mg = σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg × συνταγογραφημένη δόση σε mg/kg.
- **Όγκος πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS που απαιτείται για την παρασκευή της δόσης** (ml) = συνολική δόση σε mg, διαιρεμένη διά 10 (η περιεκτικότητα του πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS είναι 10 mg/ml).

Προετοιμασία της έγχυσης

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση. Η έγχυση θα πρέπει να ετοιμάζεται σε θάλαμο γραμμικής ροής ή σε ερμάριο ασφαλείας χρησιμοποιώντας τις πρότυπες προφυλάξεις για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλέβιων παραγόντων.

Το Nivolumab BMS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

- **χωρίς αραιώση**, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μία κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα,
- ή
- **μετά από αραιώση** σε συγκεντρώσεις έως και 1 mg/ml. Η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1 και 10 mg/ml. Το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS μπορεί να αραιωθεί με:
 - ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
 - ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

ΒΗΜΑ 1

- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το πυκνό διάλυμα Nivolumab BMS είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελάχιστα ελαφρά σωματίδια.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος Nivolumab BMS χρησιμοποιώντας μία κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα.

ΒΗΜΑ 2

- Μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε μία αποστειρωμένη, κενή γυάλινη φιάλη ή σε περιέκτη ενδοφλέβιας έγχυσης (από PVC ή πολυολεφίνη).
- Εάν χρειάζεται, αραιώστε με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

Η έγχυση του Nivolumab BMS δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη μορφή ενδοφλέβιας ένεσης ή ταχείας (bolus) ένεσης.

Χορηγήστε το διάλυμα Nivolumab BMS **με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών**.

Το διάλυμα Nivolumab BMS δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Χρησιμοποιείτε μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Χρησιμοποιείτε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του Nivolumab BMS είναι συμβατή με:

- περιέκτες από PVC
- περιέκτες από πολυολεφίνη
- Γυάλινες φιάλες
- σετ έγχυσης από PVC
- εν σειρά φίλτρα με μεμβράνες από σουλφονικό πολυαιθέρα με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm.

Μετά τη χορήγηση της δόσης του nivolumab, εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Συνθήκες αποθήκευσης και διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:

Το Nivolumab BMS πρέπει να **φυλάσσεται σε ψυγείο** (2°C έως 8°C). Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως. Το Nivolumab BMS δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Να μη χρησιμοποιείτε το Nivolumab BMS μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Έγχυση Nivolumab BMS

Η έγχυση του Nivolumab BMS πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε 24 ώρες από την προετοιμασία του διαλύματος. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί σε συνθήκες ψυγείου (2°C-8°C) και προστατευμένο από το φως για έως 24 ώρες [για ένα μέγιστο διάστημα 4 ωρών από το σύνολο των 24 ωρών το διάλυμα μπορεί να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) και φωτισμό δωματίου]. Ο λοιπός χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Απόρριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ