

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nivolumab BMS 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 10 mg nivolumabi.

Üks 4 ml viaal sisaldab 40 mg nivolumabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg nivolumabi.

Nivolumab on toodetud hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,1 mmol (või 2,5 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni opalestseeruv värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mis võib sisaldada üksikuid heledaid osakesi. Lahuse pH on ligikaudu 6,0 ja osmolaalsus ligikaudu 340 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nivolumab BMS on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoteraapia järgselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Nivolumab BMS'i soovitatav annus on 3 mg/kg veenisiseselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu.

Annust ei soovitata suurendada ega vähendada. Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravimi manustamise edasilükkamine või katkestamine. Ravi püsiva või ajutise katkestamise juhised on esitatud Tabelis 1. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete käsitlemise juhised on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 1: Soovitused Nivolumab BMS-ravi modifitseerimiseks

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi modifitseerimine
Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit	2. raskusastme pneumoniit	Katkestage Nivolumab BMS'i manustamine kuni sümptomid on lahenenud, radiograafilised kõrvalekalded on paranenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	3. või 4. raskusastme pneumoniit	Lõpetage Nivolumab BMS'i manustamine
Immuunsüsteemiga seotud koliit	2. või 3. raskusastme kõhulahtisus või koliit	Katkestage Nivolumab BMS'i manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud
	4. raskusastme kõhulahtisus või koliit	Lõpetage Nivolumab BMS'i manustamine
Immuunsüsteemiga seotud hepatiit	Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse või üldbilirubiini sisalduse suurenemise 2. raskusaste	Katkestage Nivolumab BMS'i manustamine kuni laboratoorsed näitajad on taastunud lähteväärtuseni ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud
	ASAT või ALAT aktiivsuse või üldbilirubiini sisalduse suurenemise 3. või 4. raskusaste	Lõpetage Nivolumab BMS'i manustamine
Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire	Kreatiniinisalduse suurenemise 2. või 3. raskusaste	Katkestage Nivolumab BMS'i manustamine kuni kreatiniinisaldus on taastunud lähteväärtuseni ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	Kreatiniinisalduse suurenemise 4. raskusaste	Lõpetage Nivolumab BMS'i manustamine
Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiaid	Sümptomaatilised endokrinopaatiaid (sealhulgas hüpotüreos, hüpertüreos, hüpofüsiit, neerupealiste puudulikkus ja diabeet)	Katkestage Nivolumab BMS'i manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega (kui see oli ägeda põletiku sümptomite tõttu vajalik) on lõppenud. Hormoonasendusravi ^a ajal tuleb Nivolumab BMS'i manustamine katkestada seniks, kuni sümptomeid ei esine.
Immuunsüsteemiga seotud lööve	3. raskusastme lööve	Katkestage manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud.
	4. raskusastme lööve	Lõpetage Nivolumab BMS'i manustamine.

Märkus: Toksiliste toimete raskusastmed on kooskõlas NCICTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Riikliku Vähiinstituudi kõrvalnähtude üldised terminoloogilised kriteeriumid) versiooniga 4.0.

^a Soovitused hormoonasendusraviks on toodud lõigus 4.4.

Nivolumab BMS'i manustamine tuleb lõplikult katkestada immuunsüsteemiga seotud 2. või 3. raskusastme kõrvaltoimete korral, mis püsivad vaatamata ravi modifitseerimisele (vt lõik 4.4) või juhul, kui prednisooni või selle ekvivalendi annust ei õnnestu langetada 10 mg-ni ööpäevas.

Nivolumab BMS ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi teavituskaart ning neid tuleb informeerida Nivolumab BMS võimalikest riskidest (vt ka pakendi infolehte).

Eripopulatsioonid

Lapsed

Nivolumab BMS'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Andmed üle 75 aasta vanuste patsientide kohta on liiga vähesed järeltõenduste tegemiseks selle vanusegrupi kohta.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika andmete kohaselt ei ole kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta on liialt piiratud tegemaks järeltõendusi antud populatsiooni kohta.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika andmete kohaselt ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed keskmise raskusega ja raske maksakahjustusega patsientide kohta on liialt piiratud tegemaks järeltõendusi antud populatsioonide kohta. Nivolumab BMS'i tuleb ettevaatusega manustada keskmise raskusega (üldbilirubiin $> 1,5\text{...}3$ korda kõrgem kui normaalse väärtuse ülempiir ja mis tahes ASAT väärtus) või raske (üldbilirubiin > 3 korda kõrgem kui normaalse väärtuse ülempiir ja mis tahes ASAT väärtus) maksakahjustusega patsientidele.

Manustamisviis

Nivolumab BMS on mõeldud ainult intravenoosseks kasutuseks. Seda tuleb manustada veenisisesel infusioonina 60 minuti jooksul. Infusioon tuleb teha läbi steriilse, mittepiirogeense, madala valgusiduvusega süsteemisese filtri, mille pooride suurus on $0,2\text{...}1,2\text{ }\mu\text{m}$.

Nivolumab BMS'i ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Vajaliku Nivolumab BMS'i koguanuse võib infundeerida otse 10 mg/ml lahuseks või seda võib lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahuse abil kuni kontsentratsioonini 1 mg/ml.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nivolumab seostub immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Patsiente tuleb pidevalt jälgida (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist), sest nivolumabi kõrvaltoimed võivad ilmneda mis tahes hetkel nivolumab-ravi ajal või pärast selle katkestamist.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada muud põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Kui kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosuppressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide. Nivolumabi manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient saab kortikosteroide immunosupressiivse annusena või muud

immunosupressiivset ravi. Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel tuleb oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada antibiootikumprofülaktilikat.

Nivolumabi kasutamine tuleb lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Nivolumab-ravi ajal on täheldatud rasket pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite, nagu näiteks röntgenoloogiliste muutuste (st koldelised "mattklaas"-varjustused, ebaühtlased infiltraadid), düspnoe ja hüpoksia suhtes. Välistage infektsioossed ja haigusega seotud etioloogilised tegurid.

Kolmanda või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi nivolumabiga lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Teise raskusastme (sümptomaatilise) pneumoniidi korral tuleb ravi nivolumabiga ajutiselt katkestada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 2 kuni 4 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Nivolumab-ravi ajal on täheldatud rasket kõhulahtisust või koliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja teiste koliidi sümptomite, näiteks kõhuvalu ja lima või vere esinemine väljaheites. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogilised tegurid tuleb välistada.

Neljanda raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi nivolumabiga lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kolmanda raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi nivolumabiga ajutiselt katkestada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb nivolumabi manustamine lõpetada.

Teise raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb nivolumabi manustamine ajutiselt katkestada. Püsivat kõhulahtisust või koliiti tuleb ravida kortikosteroididega annusena 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Nivolumab-ravi ajal on täheldatud raskekujulist hepatiiti. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite, nagu näiteks transaminaaside aktiivsuse ja üldbilirubiinisalduse tõusu suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogilised tegurid tuleb välistada.

Transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu 3. või 4. raskusastme korral tuleb ravi nivolumabiga lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu 2. raskusastme korral tuleb nivolumabi manustamine ajutiselt katkestada. Nimetatud laboratoorsete näitajate püsiva suurenemise korral tuleb rakendada ravi kortikosteroididega annusena 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi

annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit või neerufunktsiooni häire

Nivolumab-ravi ajal on täheldatud rasket nefriiti või neerufunktsiooni häiret (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nefriidi ja neerufunktsiooni häire tunnuste ja sümptomite suhtes. Enamikul patsientidest ilmneb seerumi kreatiniinisalduse asümptomaatiline tõus. Haigusega seotud etioloogilised tegurid tuleb välistada.

Kreatiniinisalduse 4. raskusastme suurenemise korral tuleb ravi nivolumabiga lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kreatiniinisalduse tõusu 2. või 3. raskusastme korral tuleb ravi nivolumabiga ajutiselt katkestada ja alustada kortikosteroidide manustamist annusena 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiaid

Nivolumab-ravi ajal on täheldatud raskeid endokrinopaatiaid, sealhulgas hüpötüreoot, hüpertüreoot, neerupealiste puudulikkust, hüpofüüsi, suhkruhaigust ja diabeetilist ketoatsidoosi.

Patsientidel tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite esinemist ning muutusi kilpnäärme talitluses (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ning vastavalt kliinilisele hinnangule). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebataoline sooletalitlus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda muude põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome.

Sümptomaatilise hüpötüreooti korral tuleb ravi nivolumabiga katkestada ja alustada kilpnäärmehormoonide asendusravi vastavalt vajadusele. Sümptomaatilise hüpertüreooti korral tuleb ravi nivolumabiga katkestada ja alustada vajadusel ravi metimaseooliga. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kilpnäärme funktsiooni jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi nivolumabiga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada füsioloogilise kortikosteroidi asendusravi. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise hüpofüüsi korral tuleb ravi nivolumabiga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpofüüsi põletiku kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Hüpofüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise diabeedi korral tuleb ravi nivolumabiga katkestada ja alustada vastavalt vajadusele insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist.

Immuunsüsteemiga seotud lööve

Nivolumab-ravi ajal on esinenud rasket löövet mis võib olla seotud immuunsüsteemiga (vt lõik 4.8). Ravi nivolumabiga tuleb katkestada 3. astme lööbe ja lõpetada 4. astme lööbe korral. Raske lööbe korral tuleb manustada kortikosteroide annusena 1 kuni 2 mg/kg prednisooni ekvivalenti ööpäevas.

Ettevaatus on vajalik nivolumabi kasutamisel patsientidel, kellel varasema ravi korral teiste immunostimuleerivate vähivastaste ravimitega on esinenud tõsiseid või eluohtlikke nahaga seotud kõrvaltoimeid.

Teised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Erinevate annuste ja mitmete kasvajatüüpide nivolumab-ravi kliinilistes uuringutes esines vähem kui 1% patsientidest järgmisi immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid: pankreatiit, uveit, demüelinisatsioon, autoimmuunne neuropaatia (sealhulgas näonärvi ja eemaldajanärvi parees), Guillain-Barré sündroom, hüpopituitarism ja müasteeniline sündroom.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia adekvaatne hindamine, et etioloogiat kinnitada või teisi põhjuseid välistada. Vastavalt kõrvaltoime raskusastmele tuleb ravi nivolumabiga katkestada ja manustada kortikosteroide. Paranemise korral võib nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Nivolumab-ravi tuleb lõpetada mis tahes raskete immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete taastekke korral ja mis tahes eluohtlike immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete korral.

Infusioonireaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on registreeritud raskeid infusioonireaktsioone (vt lõik 4.8). Raske infusioonireaktsiooni korral tuleb nivolumabi infundeerimine katkestada ja rakendada asjakohast arstiabi. Kerge või keskmise raskusega infusioonireaktsiooniga patsiendid võivad saada nivolumabi tähelepaneliku jälgimise tingimustes.

Eripopulatsioonid

Mitteväikerakk-kopsuvähi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ravieelne sooritusvõime indeks oli ≥ 2 , kellel olid aktiivsed ajumetastaasid, autoimmuunhaigus või sümptomaatiline interstitsiaalne kopsuhaigus ja kes olid enne uuringuga liitumist saanud süsteemset ravi immunosuppressantidega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kuna andmed puuduvad, tuleb sellel populatsioonil nivolumabi kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte individuaalset hindamist.

Kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevad patsiendid

Üks ml selle ravimi lahust sisaldab 0,1 mmol (või 2,5 mg) naatriumi. Seda tuleb arvesse võtta kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide ravimisel.

Patsiendi teavituskaart

Kõik, kes määravad Nivolumab BMS'i, peavad olema tutvunud arstidele mõeldud informatsiooniga ning käsitsemisjuhendiga. Ravimi määraja peab patsiendiga läbi arutama Nivolumab BMS ravi võimalikud riskid. Iga kord tuleb patsiendile koos retseptiga anda ka teavituskaart.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nivolumab on inimese monoklonaalne antikeha ning vastavaid farmakoloogiliste koostoimete uuringuid ei ole tehtud. Kuna monoklonaalsed antikehad ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide ega teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide abil, siis ei ole ootuspärane, et nende ensüümide inhibeerimine või indutseerimine samaaegselt manustatavate ravimite poolt mõjutab nivolumabi farmakokineetikat.

Muud koostoimed

Süsteemne immunosupressioon

Süsteemsete kortikosterooidide ja teiste immunosuppressantide kasutamist tuleb ravieelselt, enne nivolumabi manustamist, vältida nende võimaliku farmakodünaamilist aktiivsust mõjutava toime tõttu.

Sellele vaatamata tohib süsteemseid kortikosteroide ja teisi immunosupressante kasutada pärast nivolumab-ravi alustamist, et ravida immuunsüsteemiga seotud kõrvalnähtusid. Esialgsed tulemused näitavad, et süsteemsete immunosupressantide kasutamine pärast nivolumab-ravi ei välista toimet nivolumabi efektiivsusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nivolumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud embrüofetaalset toksilisust (vt lõik 5.3). Teadaolevalt inimese IgG4 läbib platsentaarbarjääri ja kuna nivolumab on IgG4, on võimalik nivolumabi kandumine emalt arenevale lootele. Nivolumabi ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilsetel naistel, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast meetodit, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles potentsiaalse riski. Tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid tuleks kasutada vähemalt viis kuud pärast Nivolumab BMS viimase annuse manustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas nivolumab eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid, sealhulgas antikehad, võivad imenduda inimese rinnapiima, ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Rinnaga toitmise katkestamine või nivolumab-ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Uuringuid, mille abil hinnata nivolumabi toimet fertiilsusele, ei ole läbi viidud. Seetõttu ei ole nivolumabi toime meeste ja naiste fertiilsusele teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste kohaselt on ebatõenäoline, et nivolumab mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seoses potentsiaalsete kõrvaltoimetega, nt jõuetus (vt lõik 4.8), tuleb patsientidel soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et nivolumab ei avalda neile ebasoovitavaid toimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Nivolumabi on kõige sagedamini seostatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Enamus neist, sealhulgas rasked reaktsioonid, lahenesid pärast asjakohase ravi alustamist või nivolumabi manustamise katkestamist (vt allpool esitatud "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus").

Kahe lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi uuringu (CA209017 ja CA209063) ühendatud andmekogu kohaselt olid kõige sagedasemad reaktsioonid ($\geq 10\%$ patsientidest) jõuetus (33%), söögiisu vähenemine (15%) ja iiveldus (12%). Enamik kõrvaltoimetest olid kerged kuni keskmise raskusega (1. või 2. raskusaste).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Uuringute CA209017 ja CA209063 ühendatud andmekogus (n=248) registreeritud kõrvaltoimed on esitatud Tabelis 2. Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harva ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harva ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimed lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kes said nivolumabi 3 mg/kg (CA209017 ja CA209063)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Aeg-ajalt	histotsütaarne nekrotiseeriv lümfadeniit (Kikuchi lümfadeniit)
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus, infusiooniga seotud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	hüpotüreooos
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus, türeoidiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	isulangus
Närvisüsteemi häired	
Sage	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus
Aeg-ajalt	müasteeniline sündroom, polüneuropaatia
Südame häired	
Aeg-ajalt	tahhükardia
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	pneumoniit, düspnoe, köha
Aeg-ajalt	kopsuinfiltmaat
Seedetrakti häired	
Väga sage	iiveldus
Sage	kõhulahtisus, stomatiit, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus
Aeg-ajalt	koliit, duodenaalhaavand
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	lööve, sügelus
Aeg-ajalt	urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	muskuloskeetaalne valu, ^a artralgia
Aeg-ajalt	reumaatiline polümüalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	tubulointerstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	jõuetus
Sage	pürektsia, tursed
Uuringud	
Väga sage	ASAT aktiivsuse tõus, ^b ALAT aktiivsuse tõus, ^b alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, ^b kreatiniinisalduse tõus, ^b lümfotsüütide sisalduse langus, ^b trombotsüütide sisalduse langus, ^b hemoglobiinisalduse langus, ^b hüperkaltseemia, ^b hüpokaltseemia, ^b hüperkaleemia, ^b hüpokaleemia, ^b hüpomagneseemia, ^b hüponatreemia ^b
Sage	üldbilirubiini sisalduse tõus, ^b neutrofiilide absoluutarvu langus, ^b hüpermagneseemia, ^b hüpernatreemia ^b
Aeg-ajalt	lipaasi aktiivsuse tõus, amülaasi aktiivsuse tõus

^a Muskuloskeetaalne valu on ühine nimetaja seisunditele, mille hulka kuuluvad seljavalu, luuvalu, muskuloskeetaalne valu rindkeres, muskuloskeetaalne ebamugavustunne, müalgia, kaelavalu, jäsemevalu, lõualigesevalu, lülisamba valu.

^b Esinemissagedused viitavad patsientide osakaalule, kellel ilmnes laboratoorsete näitajate halvenemine võrreldes lähteväärtusega. Vt allpool lõik "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus; laboratoorsete näitajate kõrvalekalded".

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Andmed järgmiste immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kohta pärinevad patsientidelt, kes said kahes mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus (CA209017 ja CA209063, vt lõik 5.1) nivolumabi 3 mg/kg. Nende kõrvaltoimete käsitluse juhiseid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Uuringutes CA209017 ja CA209063 oli pneumoniidi, sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus 5,2% (13/248). Teise ja kolmanda raskusastme juhtusid registreeriti vastavalt 2,8% (7/248) ja 1,6% (4/248) patsientidest. Neljanda või 5. raskusastme juhtusid nendes uuringutes ei registreeritud. I faasi uuringus MDX1106-03 registreeriti pneumoniiti, sealhulgas üks 4. raskusastme juhtum, 3-1 mitteväikerakk-kopsuvähiga nivolumabi 3 mg/kg saanud patsiendil 37-st (8,1%).

Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 11,6 nädalat (vahemik: 2,6...85,1). Üksteist patsienti said suures annuses kortikosteroide (vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti) algannuse mediaan 1,1 mg/kg (vahemik: 0,5...4,0), ravi kestuse mediaan oli 4,3 nädalat (vahemik: 0,6...13,1). Kaheksa patsienti, sealhulgas 4 patsienti 3. raskusastme seisundiga, vajasid nivolumab-ravi katkestamist pneumoniidi tagajärjel. Seisund lahenes kõigil 13 patsiendil ja lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 3,9 nädalat (vahemik: 0,6...13,4).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Uuringutes CA209017 ja CA209063 oli kõhulahtisuse ja koliidi esinemissagedus 9,3% (23/248). Teise ja kolmanda raskusastme juhtusid registreeriti vastavalt 2% (5/248) ja 1,6% patsientidest (4/248). 4. või 5. raskusastme juhtusid nendes uuringutes ei registreeritud.

Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5,6 nädalat (vahemik: 0,1...91,0). Kolm patsienti, sealhulgas 2 patsienti, kellel oli 3. raskusastme seisund, said suures annuses kortikosteroide (vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti) algannuse mediaan 0,6 mg/kg (vahemik: 0,4...1,3) mediaankestusega 2,0 nädalat (vahemik: 1,4...14,1). Üks patsient vajas nivolumab-ravi lõplikku katkestamist 3. raskusastme kõhulahtisuse tõttu. Seisund lahenes 19 patsiendil (83%) ja lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 2,0 nädalat (vahemik: 0,1...31,0).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Uuringutes CA209017 ja CA209063 oli maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete esinemissagedus 1,2% (3/248). Teise raskusastme juhtusid teatati 0,4% (1/248) patsientidest. Kolmanda kuni 5. raskusastme juhtusid nendes uuringutes ei registreeritud.

Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 25,1 nädalat (vahemik: 4,1...31,1). Ükski nendest patsientidest ei saanud suures annuses kortikosteroide. Üks patsient vajas nivolumab-ravi lõplikku katkestamist transaminaaside aktiivsuse 2. raskusastme tõusu tõttu. Seisund lahenes 2 patsiendil (67%) ja lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 4,1 nädalat (vahemik: 2,9...22,3⁺), ⁺ tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Uuringutes CA209017 ja CA209063 oli nefriidi ja neerufunktsiooni häirete esinemissagedus 3,2% (8/248). Teise ja 3. raskusastme juhtusid registreeriti vastavalt 1,2% (3/248) ja 0,4% (1/248) patsientidest. Neljanda või 5. raskusastme nefriiti või neerufunktsiooni häireid nendes uuringutes ei registreeritud.

Avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 10,5 nädalat (vahemik: 2,1...27,0). Kaks patsienti, sealhulgas üks patsient, kellel oli 3. raskusastme häire (tubulointerstitsiaalne nefriit), said suures annuses kortikosteroide (vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti) algannuse mediaan 0,8 mg/kg (vahemik: 0,5...1,2), mediaankestusega 5,3 nädalat (vahemik: 0,9...9,7). Lahenemine ilmnes 5 patsiendil (71%), sealhulgas 3. raskusastme häirega patsiendil ja lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5,9 nädalat (vahemik: (0,7...37,6⁺), ⁺ tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Uuringutes CA209017 ja CA209063 oli kilpnäärme häirete, sealhulgas hüpotüreooosi või türeoidiidi esinemissagedus 4,4% (11/248). Teise raskusastme juhtusid registreeriti 3,6% (9/248) patsientidest. Kilpnäärmehäirete 3. kuni 5. raskusastme juhtusid ei registreeritud. Neerupealiste puudulikkuse esinemissagedus oli 0,4% (1/248; 3. raskusaste). Uuringutes ei olnud teateid hüpofüsiidi, suhkurtõve ja ketoatsidoosi kohta.

Nende endokrinopaatiade avaldumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 17,8 nädalat (vahemik: 6,1...33,1). Kolm patsienti, sealhulgas üks patsient, kellel oli neerupealiste 3. raskusastme puudulikkus, said suures annuses kortikosteroide (vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti) algannuse mediaaniga 1,1 mg/kg (vahemik: 0,5...1,3) 2,7 nädala jooksul (vahemik: 0,6...4,6). 3. raskusastme korral oli vaja ravi nivolumabiga lõplikult katkestada. Seisund lahenes 6 patsiendil (50%) ja lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 20,6 nädalat (0,4...47,6⁺), ⁺ tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

Immuunsüsteemiga seotud lööve

Uuringutes CA209017 ja CA209063 esines löövet 12,1% (30/248). Teise ja kolmanda raskusastme juhtudest teatati vastavalt 1,6% (4/248) ja 0,8% (2/248) patsientidest. Neljanda või 5. raskusastme juhtudest uuringus ei teatatud.

Tekkeaja mediaan oli 8,1 nädalat (vahemik: 0,3-51,9). Mitte ükski neist patsientidest ei saanud suures annuses kortikosteroide. Kaks patsienti (üks neist teise raskusastme lööbega ja üks kolmanda raskusastme lööbega) pidid lõpetama nivolumabi ravi. Lahenemine ilmnis 24 patsiendil (83%), sealhulgas kahel patsiendil kolmanda raskusastmega, lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5,7 nädalat (vahemik: 0,1...46,9⁺); ⁺ tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

Infusioonireaktsioonid

Uuringutes CA209017 ja CA209063 oli ülitundlikkuse/infusioonireaktsioonide esinemissagedus 1,6% (4/248). Nii 3. raskusastme anafülaktilist reaktsiooni kui 4. raskusastme ülitundlikkust registreeriti 1 patsiendil, mõlemad juhud lõppesid ravi katkestamisega ja lahenesid.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Uuringutes CA209017 ja CA209063 osalenud patsientide, kellel ilmnisid laboratoorsete näitajate 3. või 4. raskusastme muutused võrreldes lähteväärtusega, osakaalud olid järgmised: 13,2% lümfotsüütide hulga langus, 9% hüponatreemia, 2,9% hüperkaltseemia ja hüperkaleemia, 2,5% hemoglobiini langus (kõik juhud 3. raskusastmega), 2,0% hüpokaleemia, 1,6% neutrofiilide hulga langus, 1,3% hüpomagneseemia, 1,2% hüpokaltseemia, 0,8% üldbilirubiini tõus ja 0,4% ASAT aktiivsuse tõus, trombotsüütide hulga langus, hüpermagneseemia ja hüpernatreemia. ALAT aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse ja kreatiniini suurenemise osas ei toimunud halvenemist 3. või 4. raskusastmeni.

Uuringus CA209017 teatati hüperkaltseemiat rohkem nivolumabi rühmas (31/130, 24%) kui doksetakseeli rühmas (9/124, 7%). Selle täpne põhjus ei ole teada. Kuigi uuringus CA209017 hüperparatüreooosi ei teatatud, võib oletada immuunsüsteemiga seotud hüperparatüreooosi, eriti kui see on seotud hüpofosfataemiaga (selles uuringus teatatud 6 hüperkaltseemia patsiendil).

Immunogeensus

Sarnaselt teistele terapeutilistele proteiinidele on ka nivolumabi suhtes võimalik immuunreaktsiooni teke. 497 patsiendist, kes said raviks nivolumabi 3 mg/kg iga 2 nädala järel ja kellel oli võimalik hinnata ravimivastaste antikehade olemasolu, oli 51 patsiendil (10,3%) elektrokemiluminestsentsanalüüsil ravi ajal tekkinud ravimivastased antikehad positiivsed. Ainult 4 patsiendil (0,8%) olid need analüüsid püsivalt positiivsed. Ravimivastaste antikehade suhtes positiivsetest patsientidest ainult 5 patsiendil (1,0% kõigist) tuvastati neutraliseerivad antikehad. Puuduvad tõendid farmakokineetilise profiili või toksilisuse profiili mõjutuste kohta, mis oleks seotud ravimivastaste antikehade tekkega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud [V Lisas](#).

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja rakendada viivitamatuslt asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad. ATC-kood: L01XC17.

Toimemehhanism

Nivolumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (*programmed death-1*, programmeeritud rakusurm-1) retseptori külge ja blokeerib selle ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga. PD-1 retseptor on T-rakkude aktiivsuse negatiivne regulaator, mille puhul on näidatud, et see osaleb T-rakulise immuunvastuse kontrollis. PD-1 seondumine ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeeni esitlevatel rakkudel ja mida võivad ekspresseerida kasvajad või teised rakud kasvaja mikrokeskkonnas, annab tulemuseks T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni inhibeerimise. Nivolumab potentsseerib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvajavastaseid reaktsioone blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega. Süngeensete hiirte mudelis tõi PD-1 aktiivsuse blokeerimine kaasa kasvaja kasvu aeglustumise.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud III faasi võrdlusuuring dotsetakseeliga (CA209017)

Randomiseeritud III faasi avatud etikettidega uuringus (CA209017) hinnati 3 mg/kg nivolumabi kui ainsa ravimi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi korral. Uuringusse kaasati (18-aastased ja vanemad) patsiendid, kellel oli toimunud haiguse progresseerumine ühe varasema platinapreparaadil põhineva kemoteraapia skeemi ajal või pärast seda ja ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime indeks oli 0 või 1. Patsiente kaasati sõltumata nende PD-L1 staatusest. Uuringust jäeti välja aktiivse autoimmuunhaiguse, sümptomaatilise interstitsiaalse kopsuhaiguse või ravimata ajumetastaasidega patsiendid. Ravitud ajumetastaasidega patsiendid sobisid uuringusse, kui nende neuroloogiline seisund oli taastunud ravieelsele tasemele vähemalt 2 nädalat enne uuringusse kaasamist ja kortikosteroide ei kasutatud või kasutati stabiilse või vähendatava annusena, mis oli < 10 mg prednisooni ekvivalenti ööpäevas.

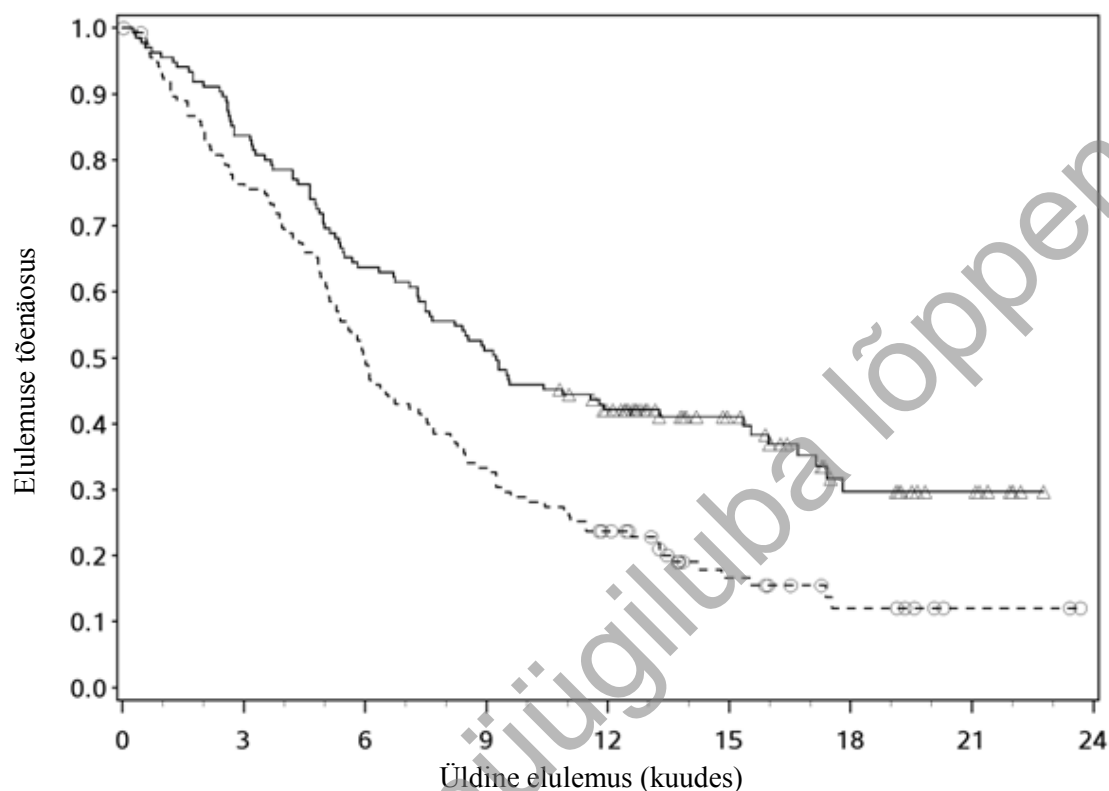
Kokku 272 patsienti randomiseeriti saama kas nivolumabi, manustatuna intravenoosselt 60 minuti jooksul annusena 3 mg/kg (N = 135) iga 2 nädala järel, või dotsetakseeli (n = 137) annusena 75 mg/m² iga 3 nädala järel. Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talunud. Kasvaja hindamisi tehti vastavalt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versioonile 1.1 9 nädalat pärast randomiseerimist ja seejärel iga 6 nädala järel. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS). Olulisimad teised tulemusnäitajad olid uurija poolt hinnatavad objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). Lisaks hinnati sümptomite paranemist ja üldist tervislikku seisundit vastavalt LCSS (*Lung Cancer Symptom Score*) sümptomitega seotud haiguskoormuse keskmise indeksi alusel ja EQ-5D visuaal-analoogskaalal (EQ-VAS).

Ravieelsed näitajad olid kahes ravirühmas üldiselt tasakaalus. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 39--85), sealhulgas 44% patsientidest olid ≥65-aastased ja 11% ≥75-aastased. Enamik

patsientidest olid valged (93%) ja meessoost (76%). Kolmekümne ühel protsendil patsientidest oli progresseeruv haigus vastavalt nendel kõige viimase raviskeemi parimale ravivastusele ja 45% said nivolumabi 3 kuu jooksul pärast kõige viimase raviskeemi lõpetamist. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (24%) või 1 (76%).

Kaplan-Meieri kõverad üldise elulemuse kohta on esitatud joonisel 1.

Joonis 1: Kaplan-Meieri kõverad üldise elulemuse kohta (CA209017)



Riskipatsientide arv

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Dotsetakseel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (juhtusid: 86/135), mediaan ja 95% usalduspiirid: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Dotsetakseel (juhtusid: 113/137), mediaan ja 95% usalduspiirid: 6,01 (5,13; 7,33)

Täheldatud üldise elulemuse paremus oli püsiv kõikides patsientide alagruppides. Elulemuse paremust täheldati sõltumata sellest kas patsiendil oli tuumor määratletud PD-L1 negatiivseks või PD-L1 positiivseks (tuumori membraani ekspressiooni lõikepunktid 1%, 5% või 10%). Sellele vaatamata ei ole selle biomarkeri (PD-L1 ekspressioon) osatähtsus välja selgitatud.

Uuringus CA209017 osales väike arv patsiente vanuses ≥ 75 aasta (11 nivolumabi rühmas ja 18 doksetakseeli rühmas). Nivolumabi mõju üldisele elulemusele oli numbriliselt väiksem (HR 1,85; 95% CI: 0,76, 4,51), PFS (HR=1,76; 95%-CI: 0,77, 4,05) ja ORR (9,1% vs 16,7%). Valimi väiksuse tõttu ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi.

Efektivsuse tulemused on toodud Tabelis 3.

Tabel 3: Efektiivsuse tulemused (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	dotsetakseel (n = 137)
Üldine elulemus		
Juhud	86 (63,7)	113 (82,5)
Riskide suhe	0,59	
96,85% CI	(0,43, 0,81)	
p-väärtus	0,0002	
Mediaan (95% CI) kuud	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Määr (95% CI) 12 kuul	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Kinnitatud objektiivne ravivastus	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Riskide suhe (95% CI)	2,64 (1,27; 5,49)	
p-väärtus	0,0083	
Täielik ravivastus (CR)	1 (0,7%)	0
Osaline ravivastus (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabiilne haigus (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Ravivastuse kestuse mediaan		
Kuud (vahemik)	Ei saavutatud (2,9,...20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ ...15,2 ⁺)
Ravivastuse saavutamiseks kulunud ajavahemiku mediaan		
Kuud (vahemik)	2,2 (1,6,...11,8)	2,1 (1,8...9,5)
Progressioonivaba-elulemus		
Juhud	105 (77,8)	122 (89,1)
Riskide suhe	0,62	
95% CI	(0,47, 0,81)	
p-väärtus	< 0,0004	
Mediaan (95% CI) (kuud)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Määr (95% CI) 12 kuul	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

Haigusega seotud sümptomite paranemise määr mõõdetuna LCSS abil, oli nivolumabi rühmas (18,5%) ja dotsetakseeli rühmas (21,2%) sarnane. Keskmise EQ-VAS suurenes aja jooksul mõlemas ravirühmas, mis viitas ravi jätkavate patsientide paremale üldisele tervislikule seisundile.

Ühe ravirühmaga II faasi uuring (CA209063)

Uuring CA209063 oli ühe ravirühmaga avatud uuring, milles osales 117 patsienti lokaalselt levinud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga pärast kahte või enam raviliini; kaasamiskriteeriumid olid sarnased nagu ka uuringus CA209017. Nivolumab 3 mg/kg üldine ravivastus oli 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), üldise elulemuse mediaan 8,21 kuud (95% CI: 6,05-10,9 kuud) ja progressioonivaba elulemuse mediaan oli 1,87 kuud (95% CI 1,77-3,15 kuud. PFS mõõdeti vastavalt RECIST versioonile 1.1. Hinnanguline 1-aasta elulemuse määr oli 41%.

Ohutus ja efektiivsus eakatel

Ei ole teateid efektiivsuse või ohutuse erinevustest eakatel (≥ 65 aastat) ja noorematel patsientidel (< 65 aasta). Andmed üle 75 aasta vanuste patsientide kohta on liiga vähesed selle vanusegrupi kohta järelduste tegemiseks.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama nivolumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pahaloormuliste soliidtuumorite korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nivolumabi farmakokineetika on annusevahemikus 0,1 kuni 10 mg/kg lineaarne. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli iga 2 nädala järel 3 mg/kg nivolumabi korral geomeetriline keskmine kliirens, terminaalne poolväärtusaeg ning keskmine ekspositsioon tasakaaluolekus vastavalt 9,5 ml/h, 26,7 päeva ja 75.3 µg/ml.

Nivolumabi kliirens pikenes kehakaalu suurenedes. Kehakaalu alusel normaliseeritud annustamisega saavutati enamvähem ühesugune madalaim tasakaaluoleku kontsentratsioon suure hulga erinevate kehakaalude (34-162 kg) juures.

Nivolumabi metaboolset rada ei ole iseloomustatud. Eeldatakse, et nivolumab laguneb kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks samal viisil nagu endogeensed IgG-d.

Eripopulatsioonid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei ilmnunud nivolumabi kliirensi erinevust vanuse, soo, kasvaja tüübi, kasvaja suuruse, maksakahjustuse alusel. Kuigi ECOG staatusel ja ravieelsel glomerulaarfiltratsiooni kiirusel, albumiinil, kehakaalul ja kergel maksakahjustusel oli toime nivolumabi kliirensile, polnud see toime märkimisväärne.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsides hinnati neerukahjustuse mõju nivolumabi kliirensile kerge (GFR < 90 ja ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), keskmise raskusega (GFR < 60 ja ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) ja raske (GFR < 30 ja ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) patsientidega. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel ei leitud nivolumabi kliirensi osas kliiniliselt olulisi erinevusi. Andmed raske neerupuudulikkusega patsientide kohta on vähesed tegemaks järeldusi selle populatsiooni kohta (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsides hinnati maksakahjustuse mõju nivolumabi farmakokineetikale kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin 1,0...1,5 korda kõrgem normaalse väärtuse ülempiirist või ASAT > normaalse väärtuse ülempiir, vastavalt Riikliku Vähiinstituudi maksa funktsioonihäire kriteeriumitele; n = 92) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (üldbilirubiin ja ASAT ≤ normaalse väärtuse ülempiir; n = 804). Maksakahjustusega ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel ei leitud nivolumabi kliirensi osas kliiniliselt olulisi erinevusi. Nivolumabi ei ole uuritud keskmise raskusega (üldbilirubiin > 1,5...3 korda kõrgem normaalse väärtuse ülempiirist ja ASAT mis tahes väärtus) või raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 3 korda kõrgem normaalse väärtuse ülempiirist ja ASAT mis tahes väärtus) (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiinuse hiire mudelites on näidatud, et PD-L1 signaaliedastuse blokeerumine häirib tolerantsi loote suhtes ja suurendab loote aborteerumiste sagedust. Nivolumabi toimeid prenataalsele ja postnataalsele arengule hinnati ahvidel, kes said nivolumabi kaks korda nädalas, alates organogeneesist tiinuse esimesel trimestril kuni poegimiseni kas 8 või 35 korda suurema ekspositsiooni juures kui on täheldatud nivolumabi kliinilise annusega 3 mg/kg (AUC alusel). Annusest sõltuvat sagenenud loote kaotust ja järglaste neonataalset suremust täheldati alates kolmandast trimestrist.

Ülejäanud nivolumabiga ravitud emasloomade järglased pidasid vastu kuni plaanilise surmamiseni ja ühtegi raviga seotud kliinilist nähtu, mõju normaalsele arengule, elundite kaalule ning makroskoopilisi või mikroskoopilisi patoloogilisi muutusi ei täheldatud. Kasvuga seotud näitajad, samuti teratogeensed, neuroloogilis-käitumuslikud, immunoloogilised ja kliinilise patoloogia näitajad olid 6-kuulise postnataalse perioodi jooksul võrreldavad kontrollgrupiga. Selle toimemehhanismi põhjal võib loote ekspositsioon nivolumabile suurendada immuunsüsteemiga seotud häirete tekke riski või

mõjutada normaalset immuunvastust ja immuunsüsteemiga seotud häireid on täheldatud hiirtel, kellel PD-1 on välja lülitatud.

Nivolumabiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Naatriumkloriid
Mannitool (E421)
Penteethape (dietüleenetriamiinpentaäädikhape)
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.
Nivolumab BMS'i tohi manustada teiste ravimitega sama veenitee kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat.

Pärast avamist
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb avatud ravimpreparaat kohe infundeerida või lahjendada ja infundeerida.

Pärast infusiooni ettevalmistamist:
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.
Kui ravimit ei kasutata kohe, on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline kõlblikkusaeg tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°...8°C valguse eest kaitstult ja maksimaalselt 4 tunni jooksul temperatuuril 20...25°C siseruumi valgustuses (sellesse 4-tunnilisse perioodi kokku 24 tunnist peab arvestama ka ravimi manustamise aja).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast infusiooni ettevalmistamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

4 ml kontsentrati 10 ml viaalis (I tüüpi klaasviaal), millel on (butüülkummist) punnkork ja tumesinine eemaldatav kate (alumiiniumist). Pakendi suurus: 1 viaal.
10 ml kontsentrati 10 ml viaalis (I tüüpi klaasviaal), millel on (butüülkummist) punnkork ja hall eemaldatav kate (alumiiniumist). Pakendi suurus: 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele.

Ettevalmistus ja manustamine:

Annuse arvutamine

Patsiendile määratud annus on väljendatud milligrammides kilogrammi kohta – mg/kg. Selle määratud annuse alusel arvutage manustatav kogus. Patsiendile vajaliku annuse manustamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte Nivolumab BMS'i kontsentradi viaali.

- Nivolumabi kogus (mg) = patsiendi kehakaal (kg) × määratud annus (mg/kg).
- Selle annuse ettevalmistamiseks vajalik Nivolumab BMS'i kontsentradi kogus (ml) = kogus (mg) jagatuna 10-ga (Nivolumab BMS'i kontsentradi kontsentratsioon on 10 mg/ml).

Infusiooni ettevalmistus

Veenduge, et rakendate infusiooni ettevalmistamisel aseptilise käitlemise reegleid. Infusiooni peab ette valmistama laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või ohutuskabinetis, rakendades intravenoosselt manustatavate ainete ohutu käitlemise ettevaatusabinõusid.

Nivolumab BMS'i võib kasutada intravenoosseks manustamiseks kas

- ilma lahjendamata, kandes ravimi sobiva steriilse süstla abil üle infusioonikonteinerisse, või
- lahjendades seda kuni kontsentratsioonini 1 mg/ml. Infusiooni lõplik kontsentratsioon peab jääma vahemikku 1 kuni 10 mg/ml. Nivolumab BMS'i kontsentradi võib lahjendada kas
 - naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või
 - glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega.

1. SAMM

- Kontrollige Nivolumab BMS'i kontsentradi tahkete osakeste või värvuse muutuste suhtes. Ärge raputage viaali. Nivolumab BMS'i kontsentradi on selge kuni opalestseeruv värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mis võib sisaldada üksikuid heledaid osakesi.
- Tõmmake sobivasse steriilsesse süstlasse vajalik kogus Nivolumab BMS'i kontsentradi.

2. SAMM

- Kandke kontsentradi üle steriilsesse vaakumiga klaaspudelisse või (PVC-st või polüolefiinist) intravenoossesse konteinerisse.
- Vajadusel lahjendage kontsentradi piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, kui see on asjakohane. Pöörake infusioonilahust õrnalt käes, et seda segada. Ärge raputage.

Manustamine

Nivolumab BMS'i ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Manustage Nivolumab BMS'i infusioon intravenoosselt 60 minuti jooksul.

Nivolumab BMS'i infusiooni ei tohi manustada teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kasutage infusiooni jaoks eraldi infusioonisüsteemi.

Kasutage infusioonikomplekti ja süsteemisest steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (pooride suurus 0,2 µm kuni 1,2 µm).

Nivolumab BMS'i infusiooniga sobivad kokku: PVC-st mahutid, polüolefiinist mahutid, klaaspudelid, PVC-st infusioonikomplektid, süsteemisest filtrid, mille polüetersulfoonist membraanide pooride suurus on 0,2 µm kuni 1,2 µm.

Pärast annuse manustamist loputage süsteemi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Hävitamine:

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1026/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Nivolumab BMS turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ning vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, jaotamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust Nivolumab BMS'i kasutamisel tekkida võivate immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete osas ning kuidas neid käsitseda, suurendada patsientide ja nende hooldajate kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite varajaseks avastamiseks vajalikku teadlikkust.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Nivolumab BMS'i turustatakse, on kõik tervishoiutöötajad ning patsiendid/hooldajad, kes võivad Nivolumab BMS'i välja kirjutada või kasutada, saanud järgmised õppematerjalid:

- Arsti õppematerjal
- Patsiendi hoiatuskaart

Arsti õppematerjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Kõrvaltoimete käsitlemise juhend

Kõrvaltoimete käsitlemise juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Asjakohane teave (nt tõsidus, raskus, algusaeg, vajadusel kõrvaltoime pöörduvus) järgmistel ohutusega seotud juhtudel:
 - Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit
 - Immuunsüsteemiga seotud koliit
 - Immuunsüsteemiga seotud hepatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud nefriit või neerupuudulikkus
 - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia
 - Immuunsüsteemiga seotud lööve
 - Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed
- Juhised ohutusega seotud asjaolude vähendamiseks asjakohase jälgimise ning tegevuse kaudu
- **Patsiendi hoiatuskaart** peab sisaldama järgmist teavet:
- Teave et Nivolumab BMS ravi võib suurendada riske järgnevate seisundite tekkeks:
 - Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit
 - Immuunsüsteemiga seotud koliit
 - Immuunsüsteemiga seotud hepatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud nefriit või neerupuudulikkus
 - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia
 - Immuunsüsteemiga seotud lööve
 - Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed
- Ohutusega seotud nähud ja sümptomid ning soovitusel millal pöörduda tervishoiutöötaja poole.
- Nivolumab BMS'i väljakirjutaja kontaktandmed
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
1. Autoriseerimisjärgne efektiivsuse uuring (PAES): Müügiloa hoidja peab esitama täiendavad üldise elulemuse andmed uuringule CA209017: randomiseeritud, avatud 3. faasi uuring nivolumab vs doksetakseel kaugelearenenud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi korral patsientidel, kellel on toimunud haiguse progresseerumine ühe varasema platinapreparaadil põhineva kemoterapia skeemi ajal või pärast seda.	Täiendatud andmed tuleb esitada 31. Dets. 2015
2. Täiendavalt tuleb uurida biomarkereid, mis annaks võimaluse ennustada nivolumabi efektiivsust, sealhulgas: 1. Jätkata praegusel uurimismeetodil põhineva optimaalse PD-L1 positiivse lõikepunkti uurimist, et selgitada selle väärtust nivolumabi võimaliku efektiivsuse hindamisel. Need analüüsid tuleb läbi viia kaugelearenenud melanoomiga patsientidel uuringutes CA 209037 ja CA209066. 2. Täiendavalt uurida biomarkerite väärtusi, millel on immuunokeemiliselt erinev PD-L1 ekspressiooni staatus tuumori rakumembraani tasandil (st muude meetoditega / testidega, ning mis on seotud lõikepunktidega, mis võimaldavad suuremat tundlikkust ja on spetsiifilisemad ravivastuse hindamisel, mis põhineb PD-L1, PD-L2, tuumorit infiltreerivate lümfotsüütidel koos CD8+T tiheduse mõõtmise, RNA signatuuril, jt.) nivolumabi efektiivsuse ennustamiseks. Need biomarkerite täiendavad analüüsid kaasnevad uuringus CA209-038 ja uuringus CA209-066. 3. Heakskiidujärgselt uurida täiendavalt seoseid PDL-1 ja PDL-2 ekspressiooni vahel 1.fasis (CA209009, CA209038 ja CA209064). 4. Täiendavalt uurida assotsiatiivseid analüüse PDL-1 ja PDL-2 ekspressiooni vahel uuringus CA209-066. 5. Heakskiidujärgselt uurida täiendavalt võimalikke muutusi tuumori PD-L1 staatuses ravi ajal ja/või tuumori progressioonil uuringutes CA209-009, CA209-038 ja CA209-064.	30. Sept. 2015 30. Sept. 2017 31. Märts 2017 31. Dets. 2017 30. Sept. 2017

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nivolumab BMS 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
nivolumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 10 mg nivolumabi.
Üks 4 ml viaal sisaldab 40 mg nivolumabi.
Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg nivolumabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumsitraatdihüdraat, naatriumkloriid, mannitool (E421), pentaethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

40 mg/4 ml
100 mg/4 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutuseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nivolumab BMS 10 mg/ml steriilne kontsentraat
nivolumab
i.v. kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg/4 ml
100 mg/4 ml

6. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nivolumab BMS 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat nivolumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.

Teavituskaarti tuleb kanda enesega kaasas kogu raviperioodi jooksul.

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nivolumab BMS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nivolumab BMS'i kasutamist
3. Kuidas Nivolumab BMS'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nivolumab BMS'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nivolumab BMS ja milleks seda kasutatakse

Nivolumab BMS'i kasutatakse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (teatud tüüpi kopsuvähi) raviks täiskasvanutel. See sisaldab toimeainena nivolumabi, mis on monoklonaalne antikeha, teatud tüüpi valk, mis on välja töötatud organismi teatud spetsiifiliste sihtainete äratundmiseks ja ründamiseks.

Nivolumab ühendub sihtmärgiks oleva valguga, mida nimetatakse programmeeritud rakusurm–1 retseptoriks (PD–1) mis lülitab välja T-rakkude aktiivsuse (need on immuunsüsteemi osaks olevad teatud tüüpi valged verelibled, mis on organismi loomulik kaitse). Nivolumab seondudes PD–1 retseptorile blokeerib selle aktiivsuse ja kaitseb T-rakke väljalülitamise eest. See suurendab nende aktiivsust vähirakkude vastu.

2. Mida on vaja teada enne Nivolumab BMS'i kasutamist

Ärge kasutage Nivolumab BMS'i:

- kui te olete nivolumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6, "Pakendi sisu ja muu teave") suhtes **allergiline**. Rääkige oma arstiga kui te ei ole selles kindel.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nivolumab BMS'i kasutamist rääkige oma arstiga, sest see võib põhjustada:

- **Kopsuprobleeme**, nagu näiteks hingamisraskused või köha. Need võivad olla kopsupõletiku (pneumoniidi ehk interstitsiaalse kopsuhaiguse) tunnused.
- **Kõhulahtisust** (vesine, vedel või pehme väljaheide) või **soolepõletiku** (koliit) mis tahes sümptomeid, nagu näiteks kõhuvalu ja lima või veri väljaheites.
- **Maksapõletikku (hepatiit)**. Hepatiidi nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, silmade või naha kollasus (ikterus), valu kõhupiirkonnas paremal pool või väsimus.
- **Neerupõletikku või probleeme neerudega**. Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvalekalded neerufunktsiooni näitajates või uriinikoguse vähenemine.

- **Probleeme teie hormoone tootvates näärmetes** (sealhulgas ajuripats, kilpnääre ja neerupealised), mis võib mõjutada nende näärmete tööd. Nähtude ja sümptomite hulka, mis viitavad häiretele nende näärmete töös, võivad kuuluda jõuetus (erakordne väsimus), kehakaalu muutused või peavalu ning nägemishäired.
- **Diabeeti** (sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane janu, oluliselt suurenenud eritatava uriini hulk, söögiisu tõus koos kehakaalu langusega, väsimus, uimasus, nõrkus, depressiivsus, ärritatus ja üldine halb enesetunne) või **diabeetiline ketoatsidoos** (diabeedi poolt põhjustatud vere happesus).
- **Nahapõletik** mis võib põhjustada löövet ja kihelemist.

Rääkige otsekohe oma arstiga kui teil tekib mõni nimetatud sümptomitest või kui need süvenevad.

Ärge üritage ise oma sümptomeid ravida ravimitega, mis teil olemas on. Teie arst võib

- anda teile teisi ravimeid, et hoida ära tüsistusi ja vähendada sümptomeid,
- manustada järgmise Nivolumab BMS'i annuse hiljem,
- või üldse lõpetada ravi Nivolumab BMS'ga.

Palun pange tähele, et need nähud ja sümptomid tekivad **mõnikord hiljem** ja võivad tekkida nädalaid või kuid pärast viimase annuse manustamist. Enne ravi algust kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Teile tehakse ravi ajal **vereanalüüse**.

Enne Nivolumab BMS'i manustamist arutage oma arsti või meditsiiniõega,

- kui teile on öeldud, et teie vähktõbi **on levinud ajju**;
- kui teil on **autoimmuunhaigus** (seisund, mille korral organism ründab oma rakke);
- kui teil on olnud kopsupõletik;
- kui te olete tarvitanud ravimeid, mis pärsivad teie immuunsüsteemi.

Lapsed ja noorukid

Nivolumab BMS'i ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Nivolumab BMS

Teavitage oma arsti enne Nivolumab BMS'i manustamist, kui te tarvitate mis tahes immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid, nagu näiteks kortikosteroide, kuna need ravimid võivad mõjutada Nivolumab BMS'i toimet. Sellele vaatamata võib juhtuda, et kui teile juba manustatakse Nivolumab BMS'i, võib arst manustada teile ka kortikosteroide raviaegsete võimalike kõrvaltoimete leevendamiseks ja see ei mõjuta antud ravimi mõju.

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid.

Ärge võtke ravi ajal mingeid muid ravimeid ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Nivolumab BMS'i, kui te olete rase, välja arvatud juhul kui teie arst seda teile ütleb. Nivolumab BMS'i toimed rasedatele naistele ei ole teada, aga on võimalik, et toimeaine nivolumab võib kahjustada sündimata last.

- Kui te olete naissoost ja rasestumine on võimalik, siis peate ravi ajal Nivolumab BMS'ga ja vähemalt 5 kuud pärast Nivolumab BMS'i viimase annuse manustamist kasutama **tõhusat rasestumisvastast meetodit**.
- Kui te jääte Nivolumab BMS kasutamise ajal rasedaks, **siis rääkige oma arstiga**.

Ei ole teada, kas nivolumab eritub inimeste rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada. **Küsige oma arstilt**, kas te tohite ravi ajal Nivolumab BMS'ga või pärast selle lõppu last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et nivolumab mõjutab teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet, aga nende tegevustega tuleb olla ettevaatlik, kuni on selge, et nivolumab ei avalda teile ebasoovitavat toimet.

Nivolumab BMS sisaldab naatriumi

Pidage nõu oma arstiga enne Nivolumab BMS'i manustamist, kui te olete piiratud naatriumisaldusega (vähese soolasisaldusega) dieedil. See ravim sisaldab 2,5 mg naatriumi 1 ml kontsentradi kohta.

Selle teabe leiате ka oma arstilt saadud hoiatuskaardilt. Kandke seda kaarti kogu aeg endaga kaasas ning näidake seda oma partnerile või hooldajale.

3. Kuidas Nivolumab BMS'i kasutada

Kui palju Nivolumab BMS'i manustatakse

Teile manustatav Nivolumab BMS'i annus arvutatakse teie kehakaalu alusel. Soovitav annus on 3 mg nivolumabi teie kehakaalu kilogrammi kohta.

Sõltuvalt teie annuse suuruselt võidakse enne manustamist Nivolumab BMS'i viaali sisu lahjendada vajaliku koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahuses. Soovitud annuse saavutamiseks võib vaja minna rohkem kui ühe Nivolumab BMS viaali sisu.

Kuidas Nivolumab BMS'i manustatakse

Te saate Nivolumab BMS-ravi haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

Nivolumab BMS'i manustatakse iga kahe nädala järel 60 minuti jooksul infusioonina (tilgutina) veeni (intravenoosselt). Arst jätkab teile Nivolumab BMS'i manustamist, kuni ta arvab, et sellest on teile kasu, või kuni te enam seda ravi ei talu.

Kui teil jääb üks Nivolumab BMS'i annus vahele

On väga oluline, et te jõuaksite kõigile Nivolumab BMS'i manustamise visiitidele. Kui teil jääb visiit vahele, siis leppige oma arstiga kokku järgmise annuse manustamise aeg.

Kui te lõpetate Nivolumab BMS'i kasutamise

Ravi lõpetamine võib ravimi mõju lõpetada. Ärge lõpetage ravi Nivolumab BMS'ga, välja arvatud juhul, kui olete seda arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravi kohta või selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst räägib nendest teiega ning selgitab teie raviga seotud võimalikke ohte ja hüvesid.

Teadke põletiku olulisi sümptomeid. Nivolumab BMS avaldab toimet teie immuunsüsteemile ja võib põhjustada põletikku organismi erinevates osades. Põletik võib teie organismi tugevalt kahjustada ja see võib olla eluohtlik ning vajada ravi või nivolumab-ravi katkestamist.

Nivolumabi kliinilistes uuringutes on registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Söögiisu vähenemine
- Iiveldus
- Väsimus- või nõrkustunne

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu suurenemist
- Närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, kihelust või põletavat valu jalgades või kätes, peavalu, pearinglus

- Põletik kopsudes (pneumoniit), mida iseloomustab köhimine, hingamisraskus; õhupuudus (düsnoe), köha
- Kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), haavandid suus ja kül mavillid (stomatiit), oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, naha kuivus
- Nahalööve, sügelus
- Valu lihastes, luudes ja liigestes
- Palavik, tursed

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid
- Lümfisõlme põletikku või suurenemist põhjustav haigus (Kikuchi lümfadeniit)
- Allergiline reaktsioon, ravimi manustamisega seotud reaktsioonid
- Häired neeru pealiste talitluses, kilpnäärme põletik
- Seisund, mille korral lihased muutuvad nõrgaks ja väsivad kergesti (müasteeniline sündroom), närvide kahjustused erinevates kehaosades, mis võib põhjustada tundlikkuse vähenemist või mõjutada liikumist
- Kiire südame löögisagedus
- Veresoonte põletik
- Vedelik kopsudes
- Soolte põletik (koliit), peensoole haavand
- Nõgestõbi (sügelev, ebatasane lööve)
- Lihaste põletik, mis põhjustab valu või kangust
- Neeruhaigus, neerupuudulikkus.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate endal mis tahes eelnevalt nimetatud kõrvaltoimetest. Ärge üritage ise oma sümptomeid ravida ravimitega, mis teil olemas on.

Analüüsitulemuste muutused

Nivolumab BMS võib põhjustada muutusi teie arsti poolt tehtavate analüüsides tulemustes. Nende hulka kuuluvad:

- Punaste vereliblede (kannavad hapnikku), valgete vereliblede (olulised põletike vastu võitlemisel) või trombotsüütide (rakud, mis aitavad verel hüübida) hulga vähenemine
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajate analüüsides (maksaensüümide aspartaadi aminotransferaasi,alaniini aminotransferaasi või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine teie veres, bilirubiinisisalduse suurenemine veres)
- Kõrvalekalded neerufunktsiooni näitajate analüüsides (kreatiniinisisalduse suurenemine teie veres)
- Kaltsiumi, kaaliumi, magneesiumi või naatriumi ebanormaalne sisaldus teie veres
- Lipiide lõhustava ensüümi ja tärklis lõhustava ensüümi aktiivsuse tõus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nivolumab BMS'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nivolumab BMS sisaldab

- Toimeaine on nivolumab.
Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 10 mg nivolumabi.
Üks viaal sisaldab kas 40 mg (4 ml-s) või 100 mg (10 ml-s) nivolumabi.
- Teised koostisosad on naatriumsitraatdihüdraat, naatriumkloriid (vt lõik 2: "Nivolumab BMS sisaldab naatriumi"), mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

Kuidas Nivolumab BMS välja näeb ja pakendi sisu

Nivolumab BMS'i infusioonilahuse kontsentrati (steriilne kontsentrati) on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mis võib sisaldada üksikuid heledaid osakesi.

See on saadaval pakenditena, milles on kas üks 4 ml viaal või üks 10 ml viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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.
Tel: + 372 6827 400

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Nivolumab BMS'i ettevalmistus ja manustamine

Ravimi peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal kooskõlas heade tavadega, pöörates erilist tähelepanu aseptika nõuetele.

Annuse arvutamine

Patsiendile **määratud annus** on väljendatud milligrammides kilogrammi kohta – mg/kg. Selle määratud annuse alusel arvutage manustatav kogus. Patsiendile vajaliku annuse manustamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte Nivolumab BMS'i kontsentradi viaali.

- **Nivolumabi kogus** (mg) = patsiendi kehakaal (kg) × määratud annus (mg/kg).
- Selle annuse ettevalmistamiseks vajalik **Nivolumab BMS'i kontsentradi kogus** (ml) = kogus (mg) jagatuna 10-ga (Nivolumab BMS'i kontsentradi kontsentratsioon on 10 mg/ml).

Infusiooni ettevalmistus

Veenduge, et rakendate infusiooni ettevalmistamisel **aseptilise käitlemise reegleid**. Infusiooni peab ette valmistama laminaarse õhuvooluga tömbekapis või ohutuskabinetis, rakendades intravenoosselt manustatavate ainete ohutu käitlemise ettevaatusabinõusid.

Nivolumab BMS'i võib kasutada intravenoosseks manustamiseks kas

- **ilma lahjendamata**, kandes ravimi sobiva steriilse süstla abil üle infusioonikonteinerisse või
- **lahjendades** seda kuni kontsentratsioonini 1 mg/ml. Infusiooni lõplik kontsentratsioon peab jääma vahemikku 1 kuni 10 mg/ml. Nivolumab BMS'i kontsentradi võib lahjendada kas
 - naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või
 - glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega.

1. SAMM

- Kontrollige Nivolumab BMS'i kontsentradi tahkete osakeste või värvuse muutuste suhtes. Ärge raputage viaali. Nivolumab BMS'i kontsentradi on selge kuni opalestseeruv värvitu kuni kahvatukollane vedelik, mis võib sisaldada üksikuid kergeid osakesi.
- Tõmmake sobivasse steriilsesse süstlasse vajalik kogus Nivolumab BMS'i kontsentradi.

2. SAMM

- Kandke kontsentradi üle steriilsesse vaakumiga klaaspudelisse või (PVC-st või polüolefiinist) intravenoossesse konteinerisse.
- Vajadusel lahjendage kontsentradi vajaliku koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Pöörake infusioonilahust õrnalt käes, et seda segada. Ärge raputage.

Manustamine

Nivolumab BMS'i ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Manustage Nivolumab BMS'i infusioon **intravenosselt 60 minuti jooksul**.

Nivolumab BMS'i infusiooni ei tohi manustada teiste ainetega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kasutage infusiooni jaoks eraldi infusioonisüsteemi.

Kasutage infusioonikomplekti ja süsteemisest mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (pooride suurus 0,2 µm kuni 1,2 µm).

Nivolumab BMS'i infusiooniga sobivad kokku:

- PVC-st mahutid
- polüolefiinist mahutid
- klaaspudelid
- PVC-st infusioonikomplektid

- süsteemisisesed polüetersulfoonmembraaniga filtrid, mille pooride suurus on 0,2 µm kuni 1,2 µm.

Pärast annuse manustamist loputage süsteemi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Säilitamistingimused ja kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Nivolumab BMS'i peab **hoidma külmkapis** (2°C...8°C). Viaale tuleb hoida originaalpakendis, et kaitsta neid valguse eest. Nivolumab BMS'il ei tohi lasta külmuda.

Ärge kasutage Nivolumab BMS'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Nivolumab BMS'i infusioon

Nivolumab BMS'i infusiooni peab läbi viima 24 tunni jooksul alates ettevalmistamisest. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°...8°C ja valguse eest kaitstult [maksimaalselt 4 tundi kokku 24-st tunnist võib ravim olla toatemperatuuril (20...25°C) siseruumi valgustuses].

Hävitamine:

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.