

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg nivolumaba.

Jedna bočica od 4 ml sadrži 40 mg nivolumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg nivolumaba.

Nivolumab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži 0,1 mmol (ili 2,5 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati malu količinu sitnih čestica. Otopina ima pH od približno 6,0 i osmolalnost od približno 340 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nivolumab BMS indiciran je za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog planocelularnog raka pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) u odraslih osoba nakon prethodne kemoterapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Nivolumab BMS iznosi 3 mg/kg, a primjenjuje se intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna. Liječenje treba nastaviti sve dok ima kliničke koristi ili do trenutka kada bolesnik više ne podnosi liječenje.

Ne preporučuje se povećavati ni smanjivati dozu. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka. Smjernice za trajni prekid liječenja ili odgodu primjene doze opisane su u Tablici 1. Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 1: Preporučene modifikacije liječenja lijekom Nivolumab BMS

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Modifikacija liječenja
Imunološki uzrokovan pneumonitis	Pneumonitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Nivolumab BMS dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Pneumonitis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu lijeka Nivolumab BMS
Imunološki uzrokovan kolitis	Proljev ili kolitis 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Nivolumab BMS dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Proljev ili kolitis 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu lijeka Nivolumab BMS
Imunološki uzrokovan hepatitis	Povišenje razina aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina 2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Nivolumab BMS dok se laboratorijske vrijednosti ne vrate na početne i dok se ne završi liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Povišenje razina AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu lijeka Nivolumab BMS
Imunološki uzrokovan nefritis i disfunkcija bubrega	Povišenje razine kreatinina 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Nivolumab BMS dok se razina kreatinina ne vrati na početnu vrijednost i dok se ne završi liječenje kortikosteroidima
	Povišenje razine kreatinina 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu lijeka Nivolumab BMS
Imunološki uzrokovane endokrinopatije	Simptomatske endokrinopatije (uključujući hipotireozu, hipertireozu, hipofizitis, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde i dijabetes)	Odgoditi primjenu lijeka Nivolumab BMS dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi liječenje kortikosteroidima (ako je ono potrebno za liječenje simptoma akutne upale). Liječenje lijekom Nivolumab BMS treba nastaviti uz hormonsku nadomjesnu terapiju ^a , pod uvjetom da nema nikakvih simptoma
Imunološki uzrokovan osip	Osip 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi liječenje kortikosteroidima
	Osip 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu lijeka Nivolumab BMS

Napomena: Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4).

^a Preporuka za primjenu hormonske nadomjesne terapije navedena je u dijelu 4.4.

Liječenje lijekom Nivolumab BMS potrebno je trajno prekinuti i u slučaju imunološki uzrokovanih nuspojava 2. ili 3. stupnja koje ne prolaze unatoč modifikacijama liječenja (vidjeti dio 4.4) ili u slučaju nemogućnosti smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan.

Bolesnicima koji se liječe lijekom Nivolumab BMS mora se dati Kartica s upozorenjima za bolesnika te ih se mora upozoriti na rizike liječenja lijekom Nivolumab BMS (vidjeti i Uputu o lijeku).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nivolumab BMS u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Podaci o bolesnicima u dobi od 75 ili više godina su preoskudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke (PK) analize nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su preoskudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju rezultata populacijske PK analize nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije su preoskudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u tim populacijama. Nivolumab BMS se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim (ukupan bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ gornja granica normale [GGN] i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim (ukupan bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem jetrene funkcije.

Način primjene

Nivolumab BMS je namijenjen samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 60 minuta. Infuzija se mora primijeniti kroz sterilan i nepirogen *in-line* filter male sposobnosti vezanja proteina koji ima pore veličine od 0,2-1,2 μm .

Nivolumab BMS se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Ukupna potrebna doza lijeka Nivolumab BMS može se infundirati izravno kao otopina koncentracije 10 mg/ml ili se može razrijediti do vrlo niske koncentracije od čak 1 mg/ml otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nivolumab se povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Bolesnike treba kontinuirano pratiti (najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze) jer kod liječenja nivolumabom nuspojave mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom ili nakon prekida terapije nivolumabom.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i primijeniti kortikosteroide. Ako se za liječenje nuspojave primjenjuje imunosupresija kortikosteroidima, nakon poboljšanja njihova se doza mora smanjivati postupno tijekom najmanje 1 mjeseca. Naglo smanjenje doze može dovesti do pogoršanja nuspojave. Ako unatoč primjeni kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, potrebno je uvesti i imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide. Liječenje nivolumabom ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili drugog imunosupresivnog

lijeka. Bolesnicima koji primaju imunosupresivnu terapiju treba profilaktički davati antibiotike radi sprječavanja oportunističkih infekcija.

Liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje teške imunološki uzrokovane nuspojave koja se ponovi kao i u slučaju po život opasne imunološki uzrokovane nuspojave.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod liječenja nivolumabom primijećeni su teški pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, uključujući slučajeve sa smrtnih ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa, poput radiografskih promjena (npr. fokalnih zasjenjenja nalik na mliječno staklo, mrljastih infiltrata), dispneje i hipoksije. Potrebno je isključiti infektivnu etiologiju i onu povezanu s bolešću.

U slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja, liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju (simptomatskog) pneumonitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kod liječenja nivolumabom primijećeni su težak proljev ili kolitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog mogućeg nastupa proljeva i dodatnih simptoma kolitisa, poput boli u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici. Potrebno je isključiti infektivnu etiologiju i onu povezanu s bolešću.

U slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja, liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti.

U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba. Ako proljev ili kolitis potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod liječenja nivolumabom primijećen je težak hepatitis. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa, poput povišenih razina transaminaza i ukupnog bilirubina. Potrebno je isključiti infektivnu etiologiju i onu povezanu s bolešću.

U slučaju povišenja razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja, liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba. Ako povišenja tih laboratorijskih vrijednosti potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze

kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan nefritis ili disfunkcija bubrega

Kod liječenja nivolumabom primijećeni su težak nefritis ili disfunkcija bubrega (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa i bubrežne disfunkcije. U većine bolesnika prisutno je asimptomatsko povećanje razine kreatinina u serumu. Potrebno je isključiti etiologiju povezanu s bolešću.

U slučaju povišenja razine kreatinina 4. stupnja, liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine kreatinina 2. ili 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Kod liječenja nivolumabom primijećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, hipofizitis, dijabetes i dijabetičku ketoacidozu.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija te mogućih promjena u funkciji štitnjače (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja te prema potrebi na temelju kliničke procjene). U bolesnika se mogu javiti umor, glavobolja, promjene mentalnog statusa, bol u abdomenu, neuobičajena aktivnost crijeva i hipotenzija, ili nespecifični simptomi koji mogu nalikovati drugim uzrocima, poput metastaza u mozgu ili podležće bolesti. Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove ili simptome endokrinopatija treba smatrati imunološki uzrokovanim.

U slučaju simptomatske hipotireoze, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače. U slučaju simptomatske hipertireoze, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i po potrebi uvesti metimazol. Ako se sumnja na akutnu upalu štitnjače, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju štitnjače kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i po potrebi uvesti fiziološku nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju nadbubrežne žlijezde i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće kortikosteroidne nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatskog hipofizitisa, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Ako se sumnja na akutnu upalu hipofize, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju hipofize i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatskog dijabetesa, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Potrebno je nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije.

Imunološki uzrokovan osip

Kod liječenja nivolumabom primijećen je težak osip koji bi mogao biti imunološki uzrokovan (vidjeti dio 4.8). Primjenu nivolumaba potrebno je odgoditi u slučaju osipa 3. stupnja te prekinuti u slučaju osipa 4. stupnja. Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida ekvivalentnim 1 do 2 mg/kg/dan prednizona.

Potreban je oprez kada se primjena nivolumaba razmatra u bolesnika koji su već doživjeli tešku ili po život opasnu nuspojavu na koži tijekom prethodnog liječenja drugim lijekovima za liječenje raka koji stimuliraju imunosni sustav.

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

Sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave prijavljene su u manje od 1% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali različite doze nivolumaba za liječenje različitih vrsta tumora: pankreatitis, uveitis, demijelinizacija, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka), Guillain-Barréov sindrom, hipopituitarizam i mijastenički sindrom.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, treba napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Liječenje nivolumabom mora se trajno prekinuti ako se bilo koja od teških imunološki uzrokovanih nuspojava povrti i ako nastupi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojava opasna po život.

Reakcije na infuziju

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). U slučaju teške reakcije na infuziju, mora se prekinuti infuzija nivolumaba i primijeniti odgovarajuća medicinska terapija. Bolesnici s blagim ili umjerenim reakcijama na infuziju mogu primati nivolumab pod strogim praćenjem.

Posebne populacije

U klinička ispitivanja primjene kod NSCLC-a nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom od ≥ 2 , aktivnim metastazama u mozgu, autoimunom bolešću ili simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću, kao ni bolesnici koji su prije uključivanja u ispitivanje primali sistemske imunosupresive (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi za svakog pojedinog bolesnika.

Bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom natrija

Jedan ml ovog lijeka sadrži 0,1 mmol (ili 2,5 mg) natrija. To treba uzeti u obzir u liječenju bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju Nivolumab BMS moraju poznavati Informacije za liječnike i Smjernice za zbrinjavanje. Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Nivolumab BMS. Bolesnik će svaki put kada mu se propiše lijek dobiti i Karticu s upozorenjima za bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nivolumab je ljudsko monoklonsko protutijelo i stoga nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 (CYP) ni drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana istodobnom primjenom drugih lijekova utjecati na farmakokinetiku nivolumaba.

Drugi oblici interakcija

Sistemska imunosupresija

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva na početku liječenja, prije uvođenja nivolumaba, jer ti lijekovi mogu utjecati na njegovo farmakodinamičko djelovanje. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja nivolumaba za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava. Preliminarni rezultati pokazuju da sistemska imunosupresija nakon uvođenja liječenja nivolumabom ne sprječava odgovor na nivolumab.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni nivolumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski IgG4 prolazi placentalnu barijeru, a nivolumab je IgG4. Stoga može doći do prijenosa nivolumaba s majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se koristiti nivolumab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada klinička korist nadmašuje mogući rizik. Učinkovitu kontracepciju treba koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Nivolumab BMS.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nivolumab u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi, uključujući protutijela, mogu izlučivati u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje nivolumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak nivolumaba na plodnost. Stoga je učinak nivolumaba na plodnost muškaraca i žena nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamička svojstva nivolumaba, nije vjerojatno da će on utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava poput umora (vidjeti dio 4.8), bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima dok ne budu sigurni da nivolumab ne utječe štetno na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nivolumab se najčešće povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajuće medicinske terapije ili prestanka primjene nivolumaba (vidjeti 'Opis odabranih nuspojava' u nastavku).

U objedinjenim podacima iz dvaju ispitivanja provedenih u bolesnika sa planocelularnim NSCLC-om (CA209017 i CA209063), najčešće nuspojave ($\geq 10\%$ bolesnika) bile su umor (33%), smanjen tek (15%) i mučnina (12%). Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (1. ili 2. stupnja).

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljene nuspojave identificirane na temelju objedinjenih podataka ($n = 248$) iz ispitivanja CA209017 i CA209063 prikazane su u Tablici 2. Nuspojave se navode prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika s planocelularnim NSCLC-om liječenih nivolumabom u dozi od 3 mg/kg (CA209017 i CA209063)

Infekcije i infestacije	
Manje često	bronhitis, infekcija gornjih dišnih putova
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često	histiocitni nekrotizirajući limfadenitis (Kikuchijev limfadenitis)
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	anafilaktička reakcija, preosjetljivost, reakcija povezana s infuzijom
Endokrini poremećaji	
Često	hipotireoza
Manje često	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen tek
Poremećaji živčanog sustava	
Često	periferna neuropatija, glavobolja, omaglica
Manje često	mijastenički sindrom, polineuropatija
Srčani poremećaji	
Manje često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	
Manje često	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	pneumonitis, dispneja, kašalj
Manje često	infiltrat u plućima
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina
Često	proljev, stomatitis, povraćanje, bol u abdomenu, konstipacija, suha usta
Manje često	kolitis, ulkus dvanaesnika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	osip, svrbež
Manje često	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	mišićno-koštana bol ^a , artralgija
Manje često	reumatska polimialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	tubulointersticijski nefritis, zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor
Često	pireksija, edem
Pretrage	
Vrlo često	povišene razine AST-a ^b , povišene razine ALT-a ^b , povišene razine alkalne fosfataze ^b , povišene razine kreatinina ^b , smanjen broj limfocita ^b , smanjen broj trombocita ^b , smanjene razine hemoglobina ^b , hiperkalcijemija ^b , hipokalcijemija ^b , hiperkalijemija ^b , hipokaliemija ^b , hipomagnezijemija ^b , hiponatrijemija ^b
Često	povišene razine ukupnog bilirubina ^b , smanjen apsolutni broj neutrofila ^b , hipermagnezijemija ^b , hipernatrijemija ^b
Manje često	povišene razine lipaze, povišene razine amilaze

^a Mišićno-koštana bol je pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, mišićno koštanu bol u prsištu, nelagodu u mišićima i kostima, mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima, bol u čeljusti, bol u kralježnici.

^b Učestalosti odražavaju udio bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrijednosti. Vidjeti 'Opis odabranih nuspojava; odstupanja u laboratorijskim vrijednostima' u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Podaci za sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave temelje se na bolesnicima koji su primali nivolumab u dozi od 3 mg/kg u dvama ispitivanjima u bolesnika oboljelih od NSCLC-a (CA209017 i CA209063, vidjeti dio 5.1). Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća, iznosila je 5,2% (13/248). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 2,8% (7/248) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 1,6% (4/248) bolesnika. U tim ispitivanjima nije bio prijavljen nijedan slučaj 4. ili 5. stupnja. U ispitivanju faze 1 MDX1106-03, pneumonitis je prijavljen je u 3/37 bolesnika (8,1%) s NSCLC-om koji su primali nivolumab u dozi od 3 mg/kg, uključujući jedan slučaj 4. stupnja u 1 bolesnika.

Medijan vremena do nastupa iznosio je 11,6 tjedana (raspon: 2,6-85,1). Jedanaest je bolesnika primalo visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg ekvivalenata prednizona), uz medijan početne doze od 1,1 mg/kg (raspon: 0,5-4,0), tijekom medijana od ukupno 4,3 tjedna (raspon: 0,6-13,1). U osam bolesnika, uključujući 4 bolesnika sa slučajem 3. stupnja, liječenje nivolumabom moralo se trajno prekinuti zbog pneumonitisa. Nuspojave su se povukle u svih 13 bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 3,9 tjedana (raspon: 0,6-13,4).

Imunološki uzrokovan kolitis

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija proljeva ili kolitisa iznosila je 9,3% (23/248). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 2% (5/248) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja su u 1,6% (4/248) bolesnika. U tim ispitivanjima nije bio prijavljen nijedan slučaj 4. ili 5. stupnja.

Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,6 tjedana (raspon: 0,1-91,0). Tri su bolesnika, uključujući 2 bolesnika sa slučajem 3. stupnja, primala visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg ekvivalenata prednizona), uz medijan početne doze od 0,6 mg/kg (raspon: 0,4-1,3), tijekom medijana od 2,0 tjedna (raspon: 1,4-14,1). U jednog se bolesnika liječenje nivolumabom moralo trajno prekinuti zbog proljeva 3. stupnja. Nuspojave su se povukle u 19 bolesnika (83%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 2,0 tjedna (raspon: 0,1-31,0).

Imunološki uzrokovan hepatitis

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 1,2% (3/248). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 0,4% (1/248) bolesnika. U tim ispitivanjima nije prijavljen nijedan slučaj 3.-5. stupnja.

Medijan vremena do nastupa iznosio je 25,1 tjedan (raspon: 4,1-31,1). Nijedan od tih bolesnika nije primao visoke doze kortikosteroida. U jednog se bolesnika liječenje nivolumabom moralo trajno prekinuti zbog povišenja razine transaminaza 2. stupnja. Nuspojave su se povukle u 2 bolesnika (67%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 4,1 tjedan (raspon: 2,9-22,3⁺); ⁺ označava cenzurirano opažanje.

Imunološki uzrokovan nefritis i bubrežna disfunkcija

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija nefritisa ili bubrežne disfunkcije iznosila je 3,2% (8/248). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 1,2% (3/248) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 0,4% (1/248) bolesnika. U tim ispitivanjima nije prijavljen nijedan slučaj nefritisa ni bubrežne disfunkcije 4. ili 5. stupnja.

Medijan vremena do nastupa iznosio je 10,5 tjedana (raspon: 2,1-27,0). Dva bolesnika, uključujući jednog bolesnika sa slučajem 3. stupnja (tubulointersticijski nefritis), primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg ekvivalenata prednizona), uz medijan početne doze od 0,8 mg/kg (raspon: 0,5-1,2), tijekom medijana od 5,3 tjedna (raspon: 0,9-9,7). Nuspojave su se povukle u 5 bolesnika (71%), uključujući bolesnika sa slučajem 3. stupnja, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 5,9 tjedana (raspon: 0,7-37,6⁺); ⁺ označava cenzurirano opažanje.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija poremećaja štitnjače, uključujući hipotireozu ili tireoiditis, iznosila je 4,4% (11/248). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 3,6% (9/248) bolesnika. Nije prijavljen nijedan poremećaj štitnjače 3.-5. stupnja. Incidencija insuficijencije nadbubrežne žlijezde iznosila je 0,4% (1/248; 3. stupanj). U tim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi hipofizitisa, dijabetesa ni dijabetičke ketoacidoze.

Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 17,8 tjedana (raspon: 6,1-33,1). Tri bolesnika, uključujući jednog bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde 3. stupnja, primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg ekvivalenata prednizona), uz medijan početne doze od 1,1 mg/kg (raspon: 0,5-1,3), tijekom 2,7 tjedana (raspon: 0,6-4,6). Slučaj 3. stupnja zahtijevao je trajan prekid liječenja nivolumabom. Nuspojave su se povukle u 6 bolesnika (50%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 20,6 tjedana (raspon: 0,4-47,6⁺); ⁺ označava cenzurirano opažanje.

Imunološki uzrokovan osip

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija osipa iznosila je 12,1% (30/248). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 1,6% (4/248) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 0,8% (2/248) bolesnika. U tim ispitivanjima nije prijavljen nijedan slučaj osipa 4. ili 5. stupnja.

Medijan vremena do nastupa iznosio je 8,1 tjedan (raspon: 0,3-51,9). Nijedan od tih bolesnika nije primao visoke doze kortikosteroida. U dva se bolesnika (1 s osipom 2. stupnja i 1 s osipom 3. stupnja) liječenje nivolumabom moralo trajno prekinuti. Nuspojave su se povukle u 24 bolesnika (83%), uključujući 2 bolesnika sa slučajem 3. stupnja, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 5,7 tjedana (raspon: 0,1-46,9⁺); ⁺ označava cenzurirano opažanje.

Reakcije na infuziju

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 1,6% (4/248). Anafilaktička reakcija 3. stupnja i preosjetljivost 4. stupnja prijavljene su svaka u 1 bolesnika; oba ta slučaja zahtijevala su prekid primjene lijeka, a povukla su se uz liječenje.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

U ispitivanjima CA209017 i CA209063, udio bolesnika kod kojih je došlo do odstupanja 3. ili 4. stupnja od početnih laboratorijskih vrijednosti bio je sljedeći: 13,2% za smanjen broj limfocita, 9% za hiponatrijemiju, 2,9% za hiperkalcijemiju i hiperkalijemiju, 2,5% za smanjenu razinu hemoglobina (svi slučajevi bili su 3. stupnja), 2,0% za hipokalijemiju, 1,6% za smanjen broj neutrofila, 1,3% za hipomagnezijemiju, 1,2% za hipokalcijemiju, 0,8% za povišene razine ukupnog bilirubina te 0,4% za povišene razine ALT-a, smanjen broj trombocita, hipermagnezijemiju i hipernatrijemiju. Povišene razine ALT-a, povišene razine alkalne fosfataze i povišene razine kreatinina nisu se pogoršale do 3. ili 4. stupnja.

U ispitivanju CA209017, hiperkalcijemija je prijavljena češće u skupini liječenoj nivolumabom (31/130, 24%) nego u onoj koja je primala docetaksel (9/124, 7%). Točan uzrok nije poznat. Iako u ispitivanju CA209017 nije prijavljena hiperparatireoza, može se razmotriti imunološki uzrokovana hiperparatireoza, osobito ako je povezana s hipofosfatemijom (koja je u ovom ispitivanju prijavljena u 6 bolesnika s hiperkalcijemijom).

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, može se razviti imunološki odgovor na nivolumab. Među 497 bolesnika liječenih nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na lijek, njih je 51 (10,3%) bilo pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja, što je utvrđeno testom elektrokemiluminiscencije (engl. *electrochemiluminescence*, ECL). Samo su 4 bolesnika (0,8%) bila trajno pozitivna. Neutralizirajuća protutijela pronađena su u samo 5 bolesnika (1,0% svih bolesnika) pozitivnih na protutijela na lijek. Nisu pronađeni dokazi promjena u farmakokinetičkom profilu ni profilu toksičnosti koje bi bile povezane s razvojem protutijela na lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela. ATK oznaka: L01XC17.

Mehanizam djelovanja

Nivolumab je ljudsko imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo (HuMAb) koje se veže za receptor programirane stanične smrti-1 (engl. *programmed death-1*, PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 je negativan regulator aktivnosti T-stanica za koji se pokazalo da sudjeluje u kontroli imunoloških odgovora T-stanica. Vezanje PD-1 s ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani u antigen prezentirajućim stanicama i mogu biti eksprimirani na tumorskim stanicama ili drugim stanicama u mikrookolini tumora, dovodi do inhibicije proliferacije T-stanica i lučenja citokina. Nivolumab potencira odgovore T-stanica, uključujući protutumorske odgovore, tako što blokira vezanje PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2. U singeničnim mišjim modelima blokiranje aktivnosti PD-1 dovelo je do smanjena rasta tumora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano ispitivanje faze 3 naspram docetaksela (CA209017)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje uznapredovalog ili metastatskog planocelularnog NSCLC-a ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209017). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon jednog prethodnog dvojnog kemoterapijskog protokola na bazi platine i koji su imali funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status od 0 ili 1. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o PD-L1 statusu. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću ili neliječenim metastazama u mozgu. Bolesnici s liječenim metastazama u mozgu mogli su sudjelovati ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrijednosti najmanje 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje te ako su ili prestali primjenjivati kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona od <10 mg dnevno.

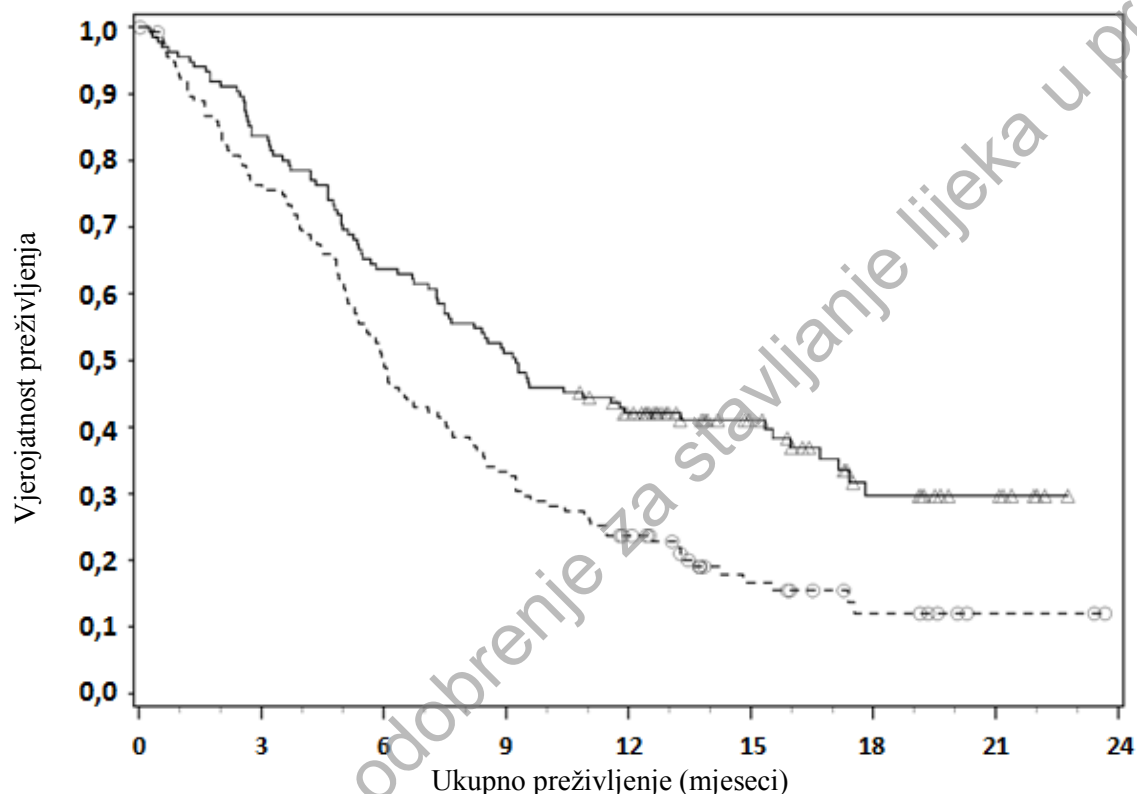
Ukupno su 272 bolesnika bila randomizirana u skupine koje su primale ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (N = 135), primijenjen intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna, ili docetaksel (n = 137) u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna. Liječenje se nastavilo sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Procjene tumora prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) provedene su 9 tjedana nakon randomizacije, a zatim svakih 6 tjedana. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača. Osim toga, ocjenjivali su se i poboljšanje simptoma te cjelokupan zdravstveni status na temelju indeksa prosječnog opterećenja simptomima iz Upitnika za ocjenjivanje težine simptoma kod raka pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Score*, LCSS) odnosno na temelju rezultata na vizualnoj analognoj

ljestvici iz upitnika EQ-5D (engl. *EQ-5D Visual Analogue Scale*, EQ-VAS).

Početne su značajke bile ravnomjerno raspoređene između obje skupine. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 39-85), uz 44% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 11% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (93%) i muškarci (76%). Trideset i jedan posto bolesnika imalo je progresivnu bolest prijavljenu kao najbolji odgovor na posljednji primijenjeni protokol, a njih 45% primilo je nivolumab unutar 3 mjeseca nakon završetka posljednjeg primijenjenog protokola. Početni opći ECOG status iznosio je 0 (24%) ili 1 (76%).

Kaplan-Meierove krivulje za OS prikazane su na Slici 1.

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA209017)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 86/135), medijan i 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (događaji: 113/137), medijan i 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Opazeni korisni učinci na OS dosljedno su bili dokazani u svim podskupinama bolesnika. Korisni učinci na preživljenje bili su opaženi neovisno o tome jesu li bolesnici imali tumore koji se se smatrali PD-L1 negativnima ili PD-L1 pozitivnima (granična vrijednost za ekspresiju na tumorskoj membrani od 1%, 5% ili 10%). Međutim, uloga tog biološkog biljega (ekspresije PD-L1) nije posve razjašnjena.

U ispitivanje CA209017 bio je uključen ograničen broj bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (11 u skupini liječenoj nivolumabom i 18 u skupini liječenoj docetakselom). Nivolumab je pokazao brojčano manji učinak na OS (omjer hazarda, HR 1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), PFS (HR=1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) i ORR (9,1% naspram 16,7%). Budući da se radi o malom uzorku, ne mogu se donijeti konačni zaključci na temelju tih podataka.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Rezultati za djelotvornost (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaksel (n = 137)
Ukupno preživljenje		
Događaji	86 (63,7)	113 (82,5)
Omjer hazarda	0,59	
96,85% CI	(0,43; 0,81)	
p-vrijednost	0,0002	
Medijan (95% CI) (mjeseci)	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrđen objektivni odgovor		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Omjer šansi (95% CI)	2,64 (1,27; 5,49)	
p-vrijednost	0,0083	
Potpun odgovor	1 (0,7%)	0
Djelomičan odgovor	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabilna bolest	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	nije postignut (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	105 (77,8)	122 (89,1)
Omjer hazarda	0,62	
95% CI	(0,47; 0,81)	
p-vrijednost	< 0,0004	
Medijan (95% CI) (mjeseci)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Stopa poboljšanja simptoma povezanih s bolešću, mjerena upitnikom LCSS, bila je slična u skupini liječenoj nivolumabom (18,5%) i onoj liječenoj docetakselom (21,2%). Prosječni EQ-VAS rezultat s vremenom se povećavao u obje liječene skupine, što je ukazivalo na bolji ukupan zdravstveni status bolesnika koji su nastavili liječenje.

Ispitivanje faze 2 sa samo jednom skupinom (CA209063)

Ispitivanje CA209063 bilo je otvoreno ispitivanje sa samo jednom skupinom provedeno u 117 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim planocelularnim NSCLC-om nakon dvije ili više linija liječenja; osim toga, uključni kriteriji bili su slični onima koji su se koristili u ispitivanju CA209017. Nivolumab u dozi od 3 mg/kg ostvario je stopu ukupnog odgovora od 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), medijan OS-a od 8,21 mjeseca (95% CI: 6,05-10,9 mjeseci) i medijan PFS-a od 1,87 mjeseci (95% CI: 1,77-3,15 mjeseci). PFS se određivao prema verziji 1.1. RECIST kriterija. Procijenjena stopa 1-godišnjeg preživljenja iznosila je 41%.

Sigurnost i djelotvornost u starijih bolesnika

Sveukupno nisu prijavljene razlike u sigurnosti i djelotvornosti između starijih osoba (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (< 65 godina). Podaci o bolesnicima u dobi od 75 ili više godina su preoskudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja nivolumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zloćudnih solidnih tumora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika (PK) nivolumaba je linearna u rasponu doza od 0,1 do 10 mg/kg. Na temelju populacijske PK analize, utvrđeno je da je geometrijska srednja vrijednost klirensa nivolumaba iznosila 9,5 ml/h, a terminalni poluvijek 26,7 dana, dok je prosječna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 3 mg/kg svaka 2 tjedna iznosila 75,3 µg/ml.

Klirens nivolumaba povećavao se s povećanjem tjelesne težine. Doziranje normalizirano za tjelesnu težinu dovelo je do približno jednake najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u širokom rasponu tjelesne težine (34-162 kg).

Put metabolizma nivolumaba nije okarakteriziran. Očekuje se da će se nivolumab kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Posebne populacije

Populacijska PK analiza nije ukazala na razlike u klirensu nivolumaba na temelju dobi, spola, rase, vrste tumora, veličine tumora i oštećenje jetrene funkcije. Iako su ECOG status, početna brzina glomerularne filtracije (GFR), razina albumina, tjelesna težina i blago oštećenje jetrene funkcije utjecali na klirens nivolumaba, taj učinak nije bio klinički značajan.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na klirens nivolumaba ocjenjivao se u bolesnika s blagim ($GFR < 90$ i ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), umjerenim ($GFR < 60$ i ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) ili teškim ($GFR < 30$ i ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) u populacijskim PK analizama. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su preosudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja jetrene funkcije na klirens nivolumaba ocjenjivao se u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN ili AST $>$ GGN, prema kriterijima za disfunkciju jetre Nacionalnog instituta za rak; n = 92) u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom (ukupni bilirubin i AST $\leq$ GGN; n = 804) u populacijskim PK analizama. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba između bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Nivolumab se nije ispitivao u bolesnika umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mišji modeli skotnosti pokazali su da blokiranje PD-L1 signalizacije smanjuje toleranciju na plod i povećava gubitak plodova. Učinci nivolumaba na prenatalni i postnatalni razvoj ocjenjivali su se u ženki majmuna koje su primale nivolumab dvaput tjedno od početka organogeneze u prvom tromjesečju do okota, uz razine izloženosti koje su bile 8 ili 35 puta veće od onih primijećenih nakon primjene kliničke doze nivolumaba od 3 mg/kg (na temelju AUC-a). Od trećeg je tromjesečja primijećeno o dozi ovisno povećanje gubitka plodova te povećana neonatalna smrtnost.

Preostala mladunčad ženki liječenih nivolumabom preživjela je do planirana usmrćivanja, a tijekom tog razdoblja nisu primijećeni klinički znakovi povezani s liječenjem, promjene u normalnom razvoju, učinci na težinu organa niti makroskopske i mikroskopske patološke promjene. Rezultati za indekse rasta kao i teratogene, neurobiheviornalne, imunološke i kliničke patološke parametre tijekom 6-mjesečnog postnatalnog razdoblja bili su usporedivi s kontrolnom skupinom. Međutim, s obzirom na mehanizam djelovanja nivolumaba, izloženost ploda ovom lijeku može povećati rizik od razvoja

imunološki uzrokovanih poremećaja ili promjene normalnog imunološkog odgovora, pa su tako u miševa kojima je inaktiviran (engl. *knockout*) PD-1 prijavljeni imunološki uzrokovani poremećaji.

Nisu provedena ispitivanja učinka nivolumaba na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
natrijev klorid
manitol (E421)
pentetatna kiselina (dietilentriaminpentaacetatna kiselina)
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Nivolumab BMS se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine.

Nakon otvaranja
S mikrobiološkog stanovišta, lijek se nakon otvaranja mora odmah infundirati ili razrijediti i infundirati.

Nakon pripreme infuzije
S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah upotrijebiti.
Ako se ne upotrijebi odmah, kemijska i fizička stabilnost lijeka Nivolumab BMS dokazana je tijekom 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C-8°C zaštićen od svjetlosti, te tijekom najviše 4 sata na temperaturi od 20°C-25°C i sobnoj svjetlosti (ovo 4-satno razdoblje od ukupnog 24-satnog razdoblja mora uključivati i vrijeme primjene lijeka).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon pripreme infuzije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

4 ml koncentrata u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i tamnoplavim *flip-off* zatvaračem (aluminij). Veličina pakiranja: 1 bočica.
10 ml koncentrata u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i sivim *flip-off* zatvaračem (aluminij). Veličina pakiranja: 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek mora pripremiti obučeno zdravstveno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Priprema i primjena

Izračun doze

Propisana doza za bolesnika izražava se u mg/kg. Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti. Možda će biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka Nivolumab BMS da bi se bolesniku dala ukupna doza.

- Ukupna doza nivolumaba u mg = bolesnikova tjelesna težina u kg × propisana doza u mg/kg.
- Volumen koncentrata lijeka Nivolumab BMS za pripremu doze (ml) = ukupna doza u mg, podijeljena s 10 (jačina koncentrata lijeka Nivolumab BMS iznosi 10 mg/ml).

Priprema infuzije

Pobrinite se da osigurate aseptični postupak kod pripreme infuzije. Infuziju treba pripremiti u komori s laminarnim protokom ili zaštitnom kabinetu pridržavajući se standardnih mjera opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.

Nivolumab BMS se može upotrijebiti za intravensku primjenu:

- bez razrjeđivanja, nakon prijenosa u infuzijski spremnik uz pomoć odgovarajuće sterilne štrcaljke; ili
- nakon razrjeđivanja do niskih koncentracija od čak 1 mg/ml. Konačna koncentracija infuzije mora biti u rasponu od 1 do 10 mg/ml. Koncentrat lijeka Nivolumab BMS može se razrijediti:
 - otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%); ili
 - otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%)

1. KORAK

- Provjerite sadrži li koncentrat lijeka Nivolumab BMS čestice i je li promijenio boju. Nemojte tresti bočicu. Koncentrat lijeka Nivolumab BMS je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati malu količinu sitnih čestica.
- Izvucite potreban volumen koncentrata lijeka Nivolumab BMS odgovarajućom sterilnom štrcaljkom.

2. KORAK

- Prenesite koncentrat u sterilnu, praznu staklenu bocu ili spremnik za intravensku primjenu (PVC ili poliolefin).
- Ako je potrebno, razrijedite ga potrebnim volumenom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Nježno promiješajte infuziju okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Primjena

Infuzija lijeka Nivolumab BMS ne smije se primijeniti brзом niti bolusnom intravenskom injekcijom. Infuziju lijeka Nivolumab BMS primijenite intravenski tijekom razdoblja od 60 minuta.

Nivolumab BMS se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju. Za infuziju upotrijebite posebnu infuzijsku liniju.

Upotrijebite infuzijski komplet te sterilan i nepirogen *in-line* filter male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka Nivolumab BMS kompatibilna je sa spremnicima od PVC-a i poliolefina, staklenim bocama, infuzijskim kompletima od PVC-a i *in-line* filtrima koji imaju polietersulfonske membrane s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm.

Nakon primjene doze nivolumaba isperite liniju otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).

Zbrinjavanje

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1026/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Nivolumab BMS u promet, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora u svakoj državi članici s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je povećati svijest o mogućim imunološki uzrokovanim nuspojavama povezanim s primjenom lijeka Nivolumab BMS, o tome kako ih zbrinuti i povećati svijest bolesnika ili njihovih njegovatelja o znakovima i simptomima koji su važni za rano prepoznavanje tih nuspojava. Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj zemlji članici u kojoj će Nivolumab BMS biti na tržištu svi zdravstveni djelatnici i bolesnici/njegovatelj za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati lijek Nivolumab BMS imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za liječnike
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnike mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zbrinjavanje nuspojava

Vodič za zbrinjavanje nuspojava sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Relevantne informacije (npr. informacije o ozbiljnosti, težini, učestalosti, vremenu do nastupa i reverzibilnosti nuspojava, prema potrebi) za sljedeće sigurnosne probleme:
 - imunološki uzrokovan pneumonitis
 - imunološki uzrokovan kolitis
 - imunološki uzrokovan hepatitis
 - imunološki uzrokovan nefritis ili bubrežnu disfunkciju
 - imunološki uzrokovane endokrinopatije
 - imunološki uzrokovan osip
 - druge imunološki uzrokovane nuspojave
- Pojediniosti o tome kako minimizirati sigurnosni problem odgovarajućim praćenjem i zbrinjavanjem
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
- Liječenje lijekom Nivolumab BMS može povećati rizik od:
 - imunološki uzrokovanog pneumonitisa
 - imunološki uzrokovanog kolitisa
 - imunološki uzrokovanog hepatitisa
 - imunološki uzrokovanog nefritisa ili bubrežne disfunkcije
 - imunološki uzrokovanih endokrinopatija
 - imunološki uzrokovanog osipa
 - drugih imunološki uzrokovanih nuspojava
- Znakove i simptome pojedinih sigurnosnih problema i naputak o tome kada potražiti pomoć zdravstvenog djelatnika
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao Nivolumab BMS

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
1. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. <i>post-authorisation efficacy study</i> , PAES): Nositelj odobrenja mora dostaviti ažurirane podatke o ukupnom preživljenju za ispitivanje CA209017: randomizirano ispitivanje faze 3, u kojem se nivolumab ocjenjivao naspram docetaksela u ispitanika s uznapredovalim ili metastatskim planocelularnim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon jednog prethodnog dvojnog kemoterapijskog protokola na bazi platine.	Ažurirane podatke potrebno je predati do 31. prosinca 2015.
2. Potrebno je dodatno istražiti vrijednost bioloških biljega u predviđanju djelotvornosti nivolumaba, osobito: 1. Nastaviti istraživati optimalnu graničnu vrijednost za pozitivan nalaz na PD-L1 prema testnoj metodi koja se trenutno koristi, radi daljnjeg rasvjetljavanja njegove vrijednosti kao pretkazatelja djelotvornosti nivolumaba. Te će se analize provoditi u ispitivanjima CA 209037 i CA209066 u bolesnika s uznapredovalim melanomom. 2. Dodatno istražiti vrijednost drugih bioloških biljega osim statusa ekspresije PD-L1 na razini tumorske stanične membrane imunohistokemijom (npr. druge metode/testove i pridružene granične vrijednosti, koje bi se mogle pokazati osjetljivijima i specifičnijima u predviđanju odgovora na liječenje na temelju PD-L1, PD-L2, limfocita koji infiltriraju tumore uz određivanje gustoće CD8+ T-stanica, RNK potpisa itd.) kao pretkazatelja djelotvornosti nivolumaba. Te analize dodatnih bioloških biljega provode se u sklopu ispitivanja CA209-038 i CA209-066. 3. Dodatno istražiti odnos između ekspresije PDL1 i PD-L2 u fazi 1 (CA209009, CA209038 i CA209064) nakon dobivanja odobrenja. 4. Dodatno istražiti asocijativne analize između ekspresije PD-L1 i PD-L2 provedene u ispitivanju CA209-066. 5. Dodatno istražiti moguću promjenu PD-L1 statusa tumora tijekom liječenja i/ili progresiju tumora u ispitivanjima CA209-009, CA209-038 i CA209-064 nakon dobivanja odobrenja.	30. rujna 2015. 30. rujna 2017. 31. ožujka 2017. 31. prosinca 2017. 30. rujna 2017.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

Lijeku je ukinuto odobrenje za stavljanje lijeka u promet

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
nivolumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 4 ml sadrži 40 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg nivolumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbitat 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu uporabu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1026/001 bočica od 40 mg

EU/1/15/1026/002 bočica od 100 mg

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nivolumab BMS 10 mg/ml sterilni koncentrat
nivolumab
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. DRUGO

Samo za jednokratnu uporabu.

B. UPUTA O LIJEKU

Lijeku je ukinuto odobrenje za stavljanje lijeka u promet

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju nivolumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da tijekom liječenja sa sobom nosite Karticu s upozorenjima
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Nivolumab BMS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Nivolumab BMS
3. Kako primjenjivati Nivolumab BMS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nivolumab BMS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nivolumab BMS i za što se koristi

Nivolumab BMS je lijek koji se koristi za liječenje uznapredovalog raka pluća nemalih stanica (jedne vrste raka pluća) u odraslih. Sadrži djelatnu tvar nivolumab, koji je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrsti se za nju.

Nivolumab se veže za ciljni protein koji se naziva receptorom programirane stanične smrti-1 (engl. *programmed death-1 receptor*, PD-1) i koji može zaustaviti aktivnost T-stanica (jedne vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunskog sustava, prirodnog obrambenog sustava tijela). Vezanjem za PD-1, nivolumab blokira njegovo djelovanje i sprječava ga da zaustavi aktivnost T-stanica. Na taj način pojačava njihovo djelovanje protiv stanica raka pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Nivolumab BMS

Ne smijete primiti Nivolumab BMS

- ako ste **alergični** na nivolumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. 'Sadržaj pakiranja i druge informacije'). **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Nivolumab BMS jer on može uzrokovati:

- **plućne tegobe**, poput otežana disanja ili kašlja. To mogu biti znakovi upale pluća (pneumonitisa ili intersticijske bolesti pluća).
- **proljev** (vodenaste, rijetke ili meke stolice) ili bilo koje simptome **upale crijeva** (kolitis), poput bolova u trbuhu te sluzi ili krvi u stolici.
- **upalu jetre (hepatitis)**. Znakovi i simptomi hepatitisa mogu uključivati odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, žutu boju očiju ili kože (žutica), bol u desnoj strani trbuha ili umor.
- **upalu bubrega ili bubrežne tegobe**. Znakovi i simptomi mogu uključivati odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije ili smanjen volumen mokraće.

- **tegobe sa žlijezdama koje proizvode hormone** (uključujući hipofizu, štitnjaču i nadbubrežne žlijezde), koje mogu utjecati na rad tih žlijezda. Znakovi i simptomi koji pokazuju da te žlijezde ne rade pravilno mogu uključivati izrazit umor, promjenu tjelesne težine ili glavobolju te smetnje vida.
- **šećernu bolest** (simptomi uključuju prekomjernu žeđ, mokrenje uvelike povećane količine mokraće, pojačan tek praćen gubitkom tjelesne težine, umor, omamljenost, slabost, depresiju, razdražljivost i opće loše osjećanje) ili **dijabetičku ketoacidozu** (kiselinu u krvi koja nastaje kao posljedica šećerne bolesti).
- **upalu kože**, koja može uzrokovati osip i svrbež.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od tih znakova ili simptoma ili ako se oni pogoršavaju. **Nemojte pokušavati sami liječiti simptome drugim lijekovima.** Liječnik će Vam možda:

- dati druge lijekove kako bi spriječio komplikacije i ublažio simptome
- odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka Nivolumab BMS
- ili posve obustaviti liječenje lijekom Nivolumab BMS

Imajte na umu da ti znakovi i simptomi **ponekad mogu biti odgođeni** pa se mogu razviti tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze. Liječnik će prije liječenja provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Osim toga, tijekom liječenja će se provoditi i **krvne pretrage**.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Nivolumab BMS:

- ako Vam je rečeno da se **rak proširio na mozak**
- ako imate **autoimunu bolest** (stanje kod kojega tijelo napada vlastite stanice)
- ako u povijesti bolesti imate **upalu pluća**
- ako uzimate **lijekove koji potiskuju imunosni sustav**

Djeca i adolescenti

Nivolumab BMS se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Nivolumab BMS

Prije nego što primite Nivolumab BMS, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo kakve lijekove koji potiskuju imunosni sustav, poput kortikosteroida, jer ti lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Nivolumab BMS. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom Nivolumab BMS, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide kako bi ublažio nuspojave koje bi mogle nastupiti tijekom liječenja, ali to neće utjecati na učinak lijeka.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. **Nemojte uzimati nijedan drugi lijek** tijekom liječenja ako o tome niste prethodno razgovarali sa svojim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, ako planirate zatrudnjeti ili ako dojite.

Nemojte primati Nivolumab BMS tijekom trudnoće, osim ako Vam to izričito ne kaže Vaš liječnik. Učinci lijeka Nivolumab BMS u trudnica nisu poznati, ali moguće je da djelatna tvar, nivolumab, naškodi nerođenu djetetu.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti **učinkovitu kontracepciju** dok se liječite lijekom Nivolumab BMS i još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Nivolumab BMS.
- Ako zatrudnite dok primete Nivolumab BMS, **obavijestite o tome svog liječnika.**

Nije poznato izlučuje li se nivolumab u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Pitajte svog liječnika smijete li dojitij tijekom ili nakon liječenja lijekom Nivolumab BMS.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će nivolumab utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, ali ipak budite oprezni dok izvodite te aktivnosti sve dok ne budete sigurni da nivolumab ne utječe štetno na Vas.

Nivolumab BMS sadrži natrij

Prije nego primite lijek Nivolumab BMS, **obavijestite svog liječnika** ako ste na dijeti s niskim unosom natrija (soli). Ovaj lijek sadrži 2,5 mg natrija po ml koncentrata.

Ove informacije pronaći ćete i u Kartici s upozorenjima za bolesnika koju Vam je dao Vaš liječnik. Važno je da tu Karticu s upozorenjima nosite sa sobom i da je pokažete svome partneru ili njegovateljima.

3. Kako primjenjivati Nivolumab BMS

Koliko lijeka Nivolumab BMS ćete primiti

Količina lijeka Nivolumab BMS koju ćete primiti izračunat će se na temelju Vaše tjelesne težine. Preporučena doza je 3 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine.

Ovisno o Vašoj dozi, odgovarajuća količina lijeka Nivolumab BMS će se prije primjene razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Da bi se dobila potrebna doza, možda će biti potrebno više od jedne bočice lijeka Nivolumab BMS.

Kako se primjenjuje Nivolumab BMS

Nivolumab BMS ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom iskusna liječnika.

Nivolumab BMS će se primjenjivati infuzijom (dripom) u venu (intravenski) tijekom razdoblja od 60 minuta svaka 2 tjedna. Liječnik će Vam nastaviti davati Nivolumab BMS sve dok od njega budete imali koristi ili do trenutka kada više ne budete mogli podnositi liječenje.

Ako ste propustili dozu lijeka Nivolumab BMS

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine za primjenu lijeka Nivolumab BMS. Ako propustite termin, pitajte svog liječnika kada biste mogli dogovoriti termin za sljedeću dozu.

Ako prestanete primiti Nivolumab BMS

Prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom Nivolumab BMS bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s liječenjem ili primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome te će Vam objasniti rizike i koristi liječenja.

Pripazite na važne simptome upale. Nivolumab BMS djeluje na imunosni sustav i može uzrokovati upalu u nekim dijelovima tijela. Upala može ozbiljno naškoditi Vašem organizmu, a neka upalna stanja mogu biti opasna po život te zahtijevati liječenje ili prestanak primjene nivolumaba.

U kliničkim ispitivanjima nivolumaba prijavljene su sljedeće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen tek
- mučnina
- umor ili slabost

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjena aktivnost štitnjače, što može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine

- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama, glavobolja, omaglica
- upala pluća (pneumonitis), koju karakteriziraju kašalj i otežano disanje, nedostatak zraka (dispneja), kašalj
- proljev (vodenasta, rijetka ili meka stolica), vrijedovi i afte u ustima (stomatitis), povraćanje, bol u trbuhu, zatvor, suha usta
- kožni osip, svrbež
- bol u mišićima, kostima i zglobovima
- vrućica, edem (oticanje)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bronhitis, infekcije gornjih dišnih putova
- bolest koja uzrokuje upalu ili povećanje limfnog čvora (Kikuchijev limfadenitis)
- alergijska reakcija, reakcije povezane s primjenom lijeka
- nepravilan rad nadbubrežnih žlijezda, upala štitnjače
- bolest kod koje mišići oslabe i brzo se umaraju (mijastenički sindrom), oštećenje živaca u različitim dijelovima tijela koje može oslabiti osjet ili utjecati na kretanje
- ubrzani otkucaji srca
- upala krvnih žila
- tekućina u plućima
- upala crijeva (kolitis), vrijed u tankom crijevu
- koprivnjača (izdignut osip koji svrbi)
- upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost
- bubrežna bolest, zatajenje bubrega

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava. Nemojte pokušavati sami liječiti simptome drugim lijekovima.

Promjene u nalazima pretraga

Nivolumab BMS može uzrokovati promjene u nalazima pretraga koje provodi Vaš liječnik. One uključuju:

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik), bijelih krvnih stanica (koje su važne za borbu protiv infekcija) ili krvnih pločica (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi)
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (povećane količine jetrenih enzima aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze ili alkalne fosfataze u krvi, povišene razine bilirubina u krvi)
- odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije (povećane količine kreatinina u krvi)
- odstupanja u vrijednostima kalcija, kalija, magnezija ili natrija u krvi
- povišena razina enzima koji razgrađuje masnoće i enzima koji razgrađuje škrob

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika**. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nivolumab BMS

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nivolumab BMS sadrži

- Djelatna tvar je nivolumab.
Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg nivolumaba.
Jedna bočica sadrži ili 40 mg (u 4 ml) ili 100 mg (u 10 ml) nivolumaba.
- Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid (pogledajte odlomak 'Nivolumab BMS sadrži natrij' u dijelu 2.), manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako Nivolumab BMS izgleda i sadržaj pakiranja

Nivolumab BMS koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati malu količinu sitnih čestica.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu od 4 ml ili 1 bočicu od 10 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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
Тél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Priprema i primjena lijeka Nivolumab BMS

Lijek mora pripremiti obučeno zdravstveno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Izračun doze

Propisana doza za bolesnika izražava se u mg/kg. Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti. Može biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka Nivolumab BMS da bi se bolesniku dala ukupna doza.

- **Ukupna doza nivolumaba** u mg = bolesnikova tjelesna težina u kg × propisana doza u mg/kg.
- **Volumen koncentrata lijeka Nivolumab BMS** za pripremu doze (ml) = ukupna doza u mg, podijeljena s 10 (jačina koncentrata lijeka Nivolumab BMS iznosi 10 mg/ml).

Priprema infuzije

Pobrinite se da osigurate aseptični postupak kod pripreme infuzije. Infuziju treba pripremiti u komori s laminarnim protokom ili zaštitnom kabinetu pridržavajući se standardnih mjera opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.

Nivolumab BMS se može upotrijebiti za intravensku primjenu:

- **bez razrjeđivanja**, nakon prijenosa u infuzijski spremnik uz pomoć odgovarajuće sterilne štrcaljke ili
- **nakon razrjeđivanja** do niskih koncentracija od čak 1 mg/ml. Konačna koncentracija infuzije mora biti u rasponu od 1 do 10 mg/ml. Koncentrat lijeka Nivolumab BMS može se razrijediti:
 - otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%); ili
 - otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%)

1. KORAK

- Provjerite sadrži li koncentrat lijeka Nivolumab BMS čestice i je li promijenio boju. Nemojte tresti bočicu. Koncentrat lijeka Nivolumab BMS je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati malu količinu sitnih čestica.
- Izvucite potreban volumen koncentrata lijeka Nivolumab BMS odgovarajućom sterilnom štrcaljkom.

2. KORAK

- Prenesite koncentrat u sterilnu, praznu staklenu bocu ili spremnik za intravensku primjenu (PVC ili poliolefin).
- Ako je potrebno, razrijedite ga potrebnim volumenom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Nježno promiješajte infuziju okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Primjena

Infuzija lijeka Nivolumab BMS ne smije se primijeniti brzo niti bolusnom intravenskom injekcijom. Infuziju lijeka Nivolumab BMS primijenite **intravenski tijekom razdoblja od 60 minuta**.

Nivolumab BMS se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju. Za infuziju upotrijebite posebnu infuzijsku liniju.

Upotrijebite infuzijski komplet te sterilan i nepirogen *in-line* filter male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka Nivolumab BMS kompatibilna je sa:

- spremnicima od PVC-a
- poliolefinskim spremnicima

- staklenim bocama
- infuzijskim kompletima od PVC-a
- *in-line* filtrima koji imaju polietersulfonske membrane s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm

Nakon primjene doze nivolumaba, isperite liniju otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).

Uvjeti čuvanja i rok valjanosti

Neotvorena bočica

Nivolumab BMS se mora **čuvati u hladnjaku** (2°C do 8°C). Bočice se moraju čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Nivolumab BMS se ne smije zamrzavati.

Nivolumab BMS se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Infuzija lijeka Nivolumab BMS

Infuzija lijeka Nivolumab BMS mora se dovršiti unutar 24 sata nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, otopina se može čuvati u hladnjaku (2°C-8°C), zaštićena od svjetlosti, tijekom najviše 24 sata [lijeak se može čuvati na sobnoj temperaturi (20°C-25°C) i sobnoj svjetlosti tijekom najviše 4 sata od ukupna 24 sata]. Druga vremena i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi odgovornost su korisnika.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.