

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.

Egy 4 ml-es injekciós üveg 40 mg nivolumabot tartalmaz.

Egy 10 ml-es injekciós üveg 100 mg nivolumabot tartalmaz.

A nivolumabot kínai hörcsög petefészek sejtekben állítják elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

A koncentrátum 0,1 mmol (vagy 2,5 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés, világos szemcsét tartalmazhat. Az oldat pH-ja megközelítőleg 6,0 és az ozmolalitása körülbelül 340 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Nivolumab BMS a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma (non-small cell lung cancer - NSCLC) kezelésére javallott korábbi kemoterápia után, felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Nivolumab BMS javasolt adagja 3 mg/kg, 60 perc alatt intravénásan beadva, minden 2. héten. A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amikortól a beteg már nem tolerálja tovább a kezelést.

A dóziseszkaláció vagy dóziscsökkentés nem javasolt. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján a dózis késleltetése vagy kihagyása lehet szükséges. A kezelés végleges abbahagyására vagy a dózisok kihagyására vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.

1. táblázat: A Nivolumab BMS-kezelés javasolt módosítása

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	A Nivolumab BMS-kezelést el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, a radiológiai eltérések javulásáig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú pneumonitis	A Nivolumab BMS adását végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű colitis	2. vagy 3. fokozatú hasmenés vagy colitis	A Nivolumab BMS-kezelést el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú hasmenés vagy colitis	A Nivolumab BMS adását végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű hepatitis	Az aszpartát-aminotranszferáz- (AST), alanin-aminotranszferáz- (ALT) vagy az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése	A Nivolumab BMS-kezelést el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	Az AST-, ALT- vagy összbilirubinszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedése	A Nivolumab BMS adását végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar	2. vagy 3. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A Nivolumab BMS-kezelést el kell halasztani a kreatininszint kiindulási szintre történő visszatéréséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A Nivolumab BMS adását végleg abba kell hagyni
Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek	Tünetekkel járó endokrin betegségek (beleértve a hypothyreosist, hyperthyreosist, hypophysitist, mellékvese-elégtelenséget és diabetest)	A Nivolumab BMS-kezelést el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, és a kortikoszteroid-kezelés (ha az akut gyulladás tünetei miatt szükséges) végéig. A Nivolumab BMS-t a hormonpótló kezelés ^a mellett addig kell folytatni, amíg már nincsenek tünetek.
Immunrendszeri eredetű bőrkiütés	3. fokozatú bőrkiütés	Az adagolás abbahagyása a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú bőrkiütés	A Nivolumab BMS adását végleg abba kell hagyni

Megjegyzés: A Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 verziója szerinti toxicitási fokozatok.

^a A hormonpótló kezelés alkalmazására vonatkozó ajánlás a 4.4 pontban található.

A Nivolumab BMS alkalmazását végleg abba kell hagyni a kezelés módosítása ellenére is perzisztáló 2. vagy 3. fokozatú immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén (lásd 4.4 pont) vagy akkor is, ha a kortikoszteroid dózist nem lehet napi 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre csökkenteni.

A Nivolumab BMS-sel kezelt betegeknek át kell adni a Betegeknek szóló információs kártyát, és tájékoztatni kell őket a Nivolumab BMS kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatót).

Speciális populációk

Gyermekek

A Nivolumab BMS biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 75 éves vagy annál idősebb betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Beszűkült veseműködés

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Beszűkült májműködés

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy ezekre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. A Nivolumab BMS-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik közepesen súlyos (összbilirubinszint $1,5 \times - 3 \times$ magasabb, mint a normálérték felső határa és bármilyen AST) vagy súlyos (összbilirubinszint $3 \times$ magasabb, mint a normálérték felső határa és bármilyen AST) májkárosodásban szenvednek.

Az alkalmazás módja

A Nivolumab BMS csak intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban, 60 perces időszak alatt kerül beadásra. Az infúziót egy steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2 - 1,2 μm -es pórus méretű, beépített szűrőt tartalmazó szereléken keresztül kell beadni.

A Nivolumab BMS-t tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

A Nivolumab BMS szükséges összdózisa 10 mg/ml-es oldatként közvetlenül is infundálható, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval akár 1 mg/ml-re is hígítható.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A nivolumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal társul. A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó adag után legalább 5 hónapig), mivel a nivolumabbal járó mellékhatások bármikor megjelenhetnek a nivolumab-kezelés alatt vagy annak abbahagyását követően.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. Ha a mellékhatások kezelésére kortikoszteroidokkal végzett immunszuppressziót alkalmaznak, akkor ezek javulásakor a dózis legalább 1 hónapig tartó, fokozatos leépítését kell kezdeni. A dózis gyors leépítése a mellékhatások

súlyosbodásához vezethet. Ha a kortikoszteroid alkalmazása ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiával kell kiegészíteni. A nivolumab adása nem kezdhető el újra, amíg a beteg immunszuppresszív dózisban kortikoszteroidokat vagy egyéb immunszuppresszív kezelést kap. Az immunszuppresszív kezelést kapó betegeknél az opportunista fertőzések megelőzése érdekében profilaktikus antibiotikumokat kell alkalmazni.

A nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-kezelés mellett súlyos pneumonitist vagy interstitialis tüdőbetegséget, köztük végzetes kimenetelű eseteket is észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejűvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzőes eredetű és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú pneumonitis esetén a nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 2 - 4 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni.

2. fokozatú (tüneteket okozó) pneumonitis esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és 1 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. Javulás esetén a kortikoszteroid fokozatos leépítése után a nivolumabot újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 2 - 4 mg/kg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-kezelés mellett súlyos hasmenést vagy colitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a diarrhoeát és a colitis további tüneteit, mint például a hasi fájdalmat és nyákos vagy véres székletet. A fertőzőes és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroid elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni. A tartós hasmenést vagy colitist 0,5 - 1 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-kezelés mellett súlyos hepatitist észleltek. A betegeknél monitorozni kell a hepatitis okozta panaszokat és tüneteket, mint például a transzaminázok szintjének és az összbilirubinszintnek az emelkedését. A fertőzőes és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú transzamináz- vagy összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú transzaminázszint- és összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni. Ezeknek a laboratóriumi értékeknek a tartós emelkedését 0,5 - 1 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózissal kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű nephritis vagy veseműködési zavar

A nivolumab-kezelés mellett súlyos nephritist vagy veseműködési zavart észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a nephritisre és a veseműködési zavarra utaló panaszokat és tüneteket. A legtöbb betegnél tünetmentes szérumban kreatininszint-emelkedés jelentkezik. A betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú szérumban kreatininszint-emelkedés esetén a nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózissal kell kezdeni.

2. vagy 3. fokozatú szérumban kreatininszint-emelkedés esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és 0,5 - 1 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózissal kell kezdeni. Javulás esetén a kortikoszteroid fokozatos leépítése után a nivolumabot újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a dózist 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-kezelés mellett súlyos endokrin betegségeket, köztük hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvese-elégtelenséget, hypophysitist, diabetes mellitust és diabeteses ketoacidosist észleltek.

A betegeknek monitorozni kell az endokrin betegségek okozta panaszokat és klinikai tüneteket, valamint a pajzsmirigy működés eltéréseit (a kezelés kezdetén, rendszeresen a kezelés alatt és a klinikai vizsgálatoknak megfelelően). A betegeknek jelentkezhethet fáradtság, fejfájás, a mentális státusz megváltozása, hasi fájdalom, székletváltozás és hypotonia vagy nem specifikus tünetek, amelyek egyéb okokra emlékeztethetnek, mint például az agyi áttétek vagy az alapbetegség. Hacsak egy alternatív etiológia nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta panaszokat vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tartani.

Tüneteket okozó hypothyreosis esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén pajzsmirigyhormon-pótlást kell kezdeni. Tüneteket okozó hyperthyreosis esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén metimazol adását kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó mellékvese-elégtelenség esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. A megfelelő kortikoszteroidpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékveseműködés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó hypophysitis esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén hormonpótlást kell kezdeni. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1 - 2 mg/kg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapi mirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó diabetes esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén inzulinpótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulinpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell.

Immunrendszeri eredetű bőrkiütés

A nivolumab-kezelés mellett súlyos bőrkiütést észleltek, ami immunrendszeri eredetű lehet (lásd 4.8 pont). A nivolumab adását 3. fokozatú bőrkiütés esetén el kell halasztani, és 4. fokozatú bőrkiütés esetén abba kell hagyni. A súlyos bőrkiütést 1 - 2 mg/kg/nap prednizonnal egyenértékű, nagy dózisú kortikoszteroiddal kell kezelni.

Elővigyázatosság szükséges, amikor egy olyan betegnél mérlegelik a nivolumab-kezelés alkalmazását, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes cután mellékhatást tapasztaltak egy másik, immunstimuláns daganatellenes szerrel történő kezelés során.

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

Az alábbi immunrendszeri eredetű mellékhatásokról számoltak be a nivolumabbal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál a klinikai vizsgálatokban, a különböző dózisok és tumor típusok mellett: pancreatitis, uveitis, demyelinisatio, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), Guillain-Barré szindróma, hypopituitarismus és myastheniás szindróma.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében adekvát vizsgálatot kell végezni. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab adását újra el lehet kezdeni. A nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

Infúziós reakciók

A klinikai vizsgálatokban súlyos infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Súlyos infúziós reakció esetén a nivolumab infúziót fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás mellett kaphatják a nivolumabot.

Speciális populációk

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítmény pontszáma ≥ 2 , akiknek aktív agyi metastasisaik vannak, vagy autoimmun betegségben, tünetekkel járó interstitialis tüdőbetegségben szenvednek és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinómában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Kontrollált nátrium diétát tartó betegek

A készítmény milliliterenként 0,1 mmol (vagy 2,5 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta mellett történő kezelés során figyelembe kell venni.

Betegeknek szóló információs kártya

Minden Nivolumab BMS-t felírónak ismernie kell az Orvosi információs és kezelési útmutatókat. A felírónak meg kell beszélnie a beteggel a Nivolumab BMS-kezelés kockázatait. A felírás során át kell adni a betegnek a Betegeknek szóló információs kártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nivolumab egy humán monoklonális antitest, így farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450 (CYP) enzimek vagy az egyéb, gyógyszer-metabolizáló enzimek, ezeknek az enzimeknek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja a nivolumab farmakokinetikai tulajdonságait.

A kölcsönhatások egyéb formái

Szisztémás immunszuppresszió

A kezelés megkezdésekor, a nivolumab elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják a nivolumab farmakodinámiás aktivitását. Ugyanakkor a nivolumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és más immunszuppresszánsok. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy úgy tűnik, a szisztémás immunszuppresszió nivolumab-kezelés elkezdése utáni alkalmazása nem zárja ki eleve a nivolumabra adott választ.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nivolumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során embriofoetális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG4 átmegy a placentáris barrieren. A nivolumab egy IgG4, ezért fennáll annak a lehetősége, hogy a nivolumab átmegy az anyából a fejlődő magzatba. A nivolumab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot. Hatékony fogamzásgátlás alkalmazandó a Nivolumab BMS utolsó dózisát követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nivolumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel sok gyógyszer, köztük az antitestek is kiválasztódhatnak a humán anyatejbe, az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nivolumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A nivolumab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Így a nivolumab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a nivolumab befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális mellékhatások, például a fáradtság miatt (lásd 4.8 pont) a betegeknek azt kell javasolni, hogy legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek, amíg nem biztosak abban, hogy a nivolumab nem befolyásolja őket hátrányosan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A nivolumab a leggyakrabban immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal járt. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdése vagy a nivolumab elhagyása után megszűnt (lásd alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

Két, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett vizsgálat (CA209017- és CA209063-vizsgálat) összesített adatállományában a leggyakoribb mellékhatások (a betegek $\geq 10\%$ -ánál) a fáradtság (33%), a csökkent étvágy (15%) és a hányinger (12%) voltak. A mellékhatások többsége enyhe - közepesen súlyos volt (1. vagy 2. fokozatú).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A CA209017 és CA209063 vizsgálat összesített adatállományából (n = 248) jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat mutatja be. Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriáinként kerülnek

bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

2. táblázat: A squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt 3 mg/kg nivolumabbal kezelt betegeknek észlelt mellékhatások (CA209017- és CA209063-vizsgálat)

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nem gyakori	bronchitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Nem gyakori	histocytás necrotizáló lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	anaphylaxiás reakció, túlérzékenység, infúzióval összefüggő reakció
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	hypothyreosis
Nem gyakori	mellékvese-elégtelenség, thyroiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	perifériás neuropathia, fejfájás, szédülés
Nem gyakori	myastheniás szindróma, polyneuropathia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	tachycardia
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	pneumonitis, dyspnoe, köhögés
Nem gyakori	pulmonalis infiltratio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hányinger
Gyakori	hasmenés, stomatitis, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság
Nem gyakori	colitis, ulcus duodeni
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	bőrkiütés, pruritus
Nem gyakori	urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	musculoskeletális fájdalom ^a , arthralgia
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	tubulointerstitialis nephritis, veseelégtelenség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság
Gyakori	láz, oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	emelkedett AST ^b , emelkedett ALT ^b , emelkedett alkalikus foszfatáz ^b , emelkedett kreatininszint ^b , csökkent lymphocytaszám ^b , csökkent thrombocytaszám ^b , csökkent haemoglobinszint ^b , hypercalcaemia ^b , hypocalcaemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypokalaemia ^b , hypomagnesaemia ^b , hyponatraemia ^b
Gyakori	emelkedett összbilirubinszint ^b , csökkent abszolút neutrophilszám ^b , hypermagnesaemia ^b , hypernatraemia ^b
Nem gyakori	emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint

^a A musculoskeletális fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletális mellkasi fájdalom, a musculoskeletális discomfort, a myalgia, a nyakfájás, a végtagfájdalom, az állkapocsfájdalom, a gerincfájdalom.

^b A gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi, immunrendszeri eredetű mellékhatásokra vonatkozó adatok a két, nem kissejtes tüdőcarcinómában végzett, fázis III vizsgálatban 3 mg/kg nivolumabot kapott betegeken alapulnak (CA209017- és CA209063-vizsgálat, lásd 5.1 pont). Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a pneumonitis előfordulási gyakorisága, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is, 5,2% volt (13/248). 2. fokozatú eseteket a betegek 2,8%-ánál (7/248) és 3. fokozatú eseteket a betegek 1,6%-ánál (4/248) jelentettek. Ezekben a vizsgálatokban 4. vagy 5. fokozatú esetekről nem számoltak be. A fázis I MDX1106-03-vizsgálatban pneumonitist, beleértve 1 betegnél egy 4. fokozatú esetet is, jelentettek a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő, 3 mg/kg nivolumabot kapó 37 beteg közül 3-nál.

A megjelenésig eltelt medián időtartam 11,6 hét volt (tartomány: 2,6-85,1). Tizenegy beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (legalább 40 mg prednizonnal egyenértékűt) 1,1 mg/kg-os medián kezdő dózisban (tartomány: 0,5-4,0), melynek a medián teljes időtartama 4,3 hét volt (tartomány: 0,6-13,1). Nyolc betegnél, köztük 4, 3. fokozatú esettel bíró betegnél volt szükség a nivolumab adásának pneumonitis miatti végleges abbahagyására. Ez mind a 13 betegnél elmúlt, a megszűnésig eltelt medián időtartam 3,9 hét volt (tartomány: 0,6-13,4).

Immunrendszeri eredetű colitis

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 9,3% volt (23/248). 2. fokozatú eseteket a betegek 2%-ánál (5/248) és 3. fokozatú eseteket a betegek 1,6%-ánál (4/248) jelentettek. Ezekben a vizsgálatokban 4. vagy 5. fokozatú esetekről nem számoltak be.

A megjelenésig eltelt medián időtartam 5,6 hét volt (tartomány: 0,1-91,0). Három beteg, köztük 2 beteg, 3. fokozatú esettel, kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (legalább 40 mg prednizonnal egyenértékűt) 0,6 mg/kg-os medián kezdő dózisban (tartomány: 0,4-1,3), melynek a medián időtartama 2,0 hét volt (tartomány: 1,4-14,1). Egy betegnél volt szükség a nivolumab adásának 3. fokozatú hasmenés miatti végleges abbahagyására. Ez 19 betegnél elmúlt (83%), a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,0 hét volt (tartomány: 0,1-31,0).

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 1,2% volt (3/248). 2. fokozatú eseteket a betegek 0,4%-ánál (1/248) jelentettek. Ezekben a vizsgálatokban 3. - 5. fokozatú esetekről nem számoltak be.

A megjelenésig eltelt medián időtartam 25,1 hét volt (tartomány: 4,1-31,1). A betegek egyike sem kapott nagy dózisú kortikoszteroidot. Egy betegnél volt szükség a nivolumab adásának a transzaminázok szintjének 2. fokozatú emelkedése miatti végleges abbahagyására. Ez 2 betegnél elmúlt (67%), a megszűnésig eltelt medián időtartam 4,1 hét volt (tartomány: 2,9-22,3⁺); ⁺ cenzúrázott megfigyelést jelent.

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 3,2% volt (8/248). 2. fokozatú eseteket a betegek 1,2%-ánál (3/248) és 3. fokozatú eseteket a betegek 0,4%-ánál (1/248) jelentettek. Ezekben a vizsgálatokban 4. vagy 5. fokozatú nephritisről vagy veseműködési zavarról nem számoltak be.

A megjelenésig eltelt medián időtartam 10,5 hét volt (tartomány: 2,1-27,0). Két beteg, köztük egy 3. fokozatú (tubulointerstitialis nephritisben szenvedő) beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (legalább 40 mg prednizonnal egyenértékűt) 0,8 mg/kg-os medián kezdő dózisban (tartomány: 0,5-1,2), melynek a medián időtartama 5,3 hét volt (tartomány: 0,9-9,7). Ez 5 betegnél elmúlt (71%), beleértve a 3. fokozatú esetet is, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,9 hét volt (tartomány: 0,7-37,6⁺); ⁺ cenzúrázott megfigyelést jelent.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága, beleértve hypothyreosist vagy a thyreoiditist is, 4,4% volt (11/248). 2. fokozatú eseteket a betegek 3,6%-ánál (9/248) jelentettek. 3.-5. fokozatú pajzsmirigybetegségekről nem számoltak be. A mellékvese-elégtelenség előfordulási gyakorisága 0,4% volt (1/248; 3. fokozat). Nem jelentettek hypophysitist, diabetes mellitust vagy diabeteses ketoacidosist ezekben a vizsgálatokban.

Ezen endokrin betegségek megjelenéséig eltelt medián időtartam 17,8 hét volt (tartomány: 6,1-33,1). Három beteg, köztük egy 3. fokozatú mellékvese-elégtelenségben szenvedő beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (legalább 40 mg prednizzonnal egyenértékűt) 1,1 mg/kg-os medián kezdő dózisban (tartomány: 0,5-1,3) 2,7 hétig (tartomány: 0,6-4,6). A 3. fokozatú esetenél a nivolumab végleges abbahagyására volt szükség. Ez 6 betegnél elmúlt (50%), a megszűnésig eltelt medián időtartam 20,6 hét volt (0,4-47,6⁺); ⁺ cenzúrázott megfigyelést jelent.

Immunrendszeri eredetű bőrkiütés

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 12,1% volt (30/248). 2. fokozatú eseteket a betegek 1,6%-ánál (4/248) és 3. fokozatú eseteket a betegek 0,8%-ánál (2/248) jelentettek. Ezekben a vizsgálatokban 4. vagy 5. fokozatú bőrkiütésről nem számoltak be.

A megjelenésig eltelt medián időtartam 8,1 hét volt (tartomány: 0,3-51,9). Egyik beteg sem kapott nagy dózisú kortikoszteroidot. 2 betegnél (1 beteg 2. fokozatú bőrkiütéssel és 1 beteg 3. fokozatú bőrkiütéssel) volt szükség a nivolumab végleges abbahagyására. Ez 24 betegnél elmúlt, beleértve azt a 2 beteget is, akinek 3. fokozatú esete volt, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,7 hét volt (tartomány: 0,1-46,9⁺); ⁺ cenzúrázott megfigyelést jelent.

Infúziós reakciók

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 1,6% volt (4/248). Mind 3. fokozatú anaphylaxiás reakciót, mind 4. fokozatú túlérzékenységet egyaránt 1 - 1 betegnél jelentettek. Mindkét eset a kezelés abbahagyásához vezetett, és kezelés mellett megszűnt.

Laboratóriumi eltérések

A CA209017- és CA209063-vizsgálatban a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő változást a betegek következő arányánál észlelték: 13,2%-nál csökkent lymphocytaszám, 9%-nál hyponatraemia, 2,9%-nál hypercalcaemia és hyperkalaemia, 2,5%-nál csökkent haemoglobinszint (mind 3. fokozatú), 2,0%-nál hypokalaemia, 1,6%-nál csökkent neutrophilszám, 1,3%-nál hypomagnesaemia, 1,2%-nál hypocalcaemia, 0,8%-nál emelkedett összbilirubinszint, 0,4%-nál emelkedett AST, csökkent thrombocytaszám, hypermagnesaemia és hypernatraemia. Nem volt 3. - 4. fokozatúvá történő romlás az emelkedett ALT-, emelkedett alkalikus foszfátáz- és emelkedett kreatininszint esetén.

A CA209017-vizsgálatban gyakrabban jelentettek hypercalcaemiát a nivolumab-csoportban (31/130, 24%) mint a docetaxel-csoportban (9/124, 7%). Ennek a pontos oka nem ismert. Bár a CA209017-vizsgálatban nem jelentettek hyperparathyreoidismust, az immunrendszeri eredetű hyperparathyreoidismust mérlegelni kell, különösen, amennyiben hypophosphataemiával társul (ezt 6 hypercalcaemiás betegnél jelentették).

Immunogenitás

Minden terápiás proteinhez hasonlóan fennáll a lehetősége a nivolumabbal szembeni immunválasznak. A kéthetente 3 mg/kg nivolumabbal kezelt és a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas 497 beteg közül 51 beteg (10,3%) kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitest teszteredménye volt pozitív az elektrokemilumineszcencia (ECL) vizsgálattal. Mindössze 4 beteget (0,8%) tartottak tartósan pozitívnak. A gyógyszerellenes antitest-pozitív minták között neutralizáló antitesteket mindössze 5-ben (1,0%) mutattak ki. Nem volt a gyógyszerellenes antitest-képződéssel összefüggő, megváltozott farmakokinetikai profilra vagy toxicitási profilra utaló bizonyíték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban túladagolásról nem számoltak be. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi panaszt és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01XC17.

Hatásmechanizmus

A nivolumab egy humán monoklonális immunglobulin G4 (IgG4) antitest (HuMAb), ami kötődik a programozott sejthalál-1 (programmed death-1, PD-1) receptorhoz, és blokkolja annak kölcsönhatását a PD-L1-gyel és PD-L2-vel. A PD-1-receptor a T-sejt aktivitás egyik negatív regulátora, amelyről kimutatták, hogy részt vesz a T-sejtes immunválaszok irányításában. A PD-1-nek az antigén prezentáló sejteken expresszáldó PD-L1 és PD-L2 ligandokkal történő összekapcsolódása, amelyeket a tumorok vagy a tumorok mikrokörnyezetében lévő egyéb sejtek expresszáldhatnak, a T-sejt proliferáció és a citokin-szekréció gátlását eredményezheti. A nivolumab potenciálja a T-sejtes válaszreakciókat, beleértve a daganatellenes válaszokat is, a PD-L1 és PD-L2 ligandokhoz kötődő PD-1 blokádján keresztül. A szingénikus egérmodellekben a PD-1-aktivitás gátlása csökkent daganatnövekedést eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Randomizált, fázis III vizsgálat versus docetaxel (CA209017)

Az előrehaladott vagy metasztatizáló squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/kg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy fázis III, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209017) értékelték. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt (18 éves vagy idősebb), akiknél egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után a betegség progresszióját tapasztalták és 0-ás vagy 1-es ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státuszúak voltak. A betegek PD-L1 státuszuktól függetlenül beválogatásra kerültek. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó intersticiális tüdőbetegségben szenvedő vagy kezeletlen agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi <10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

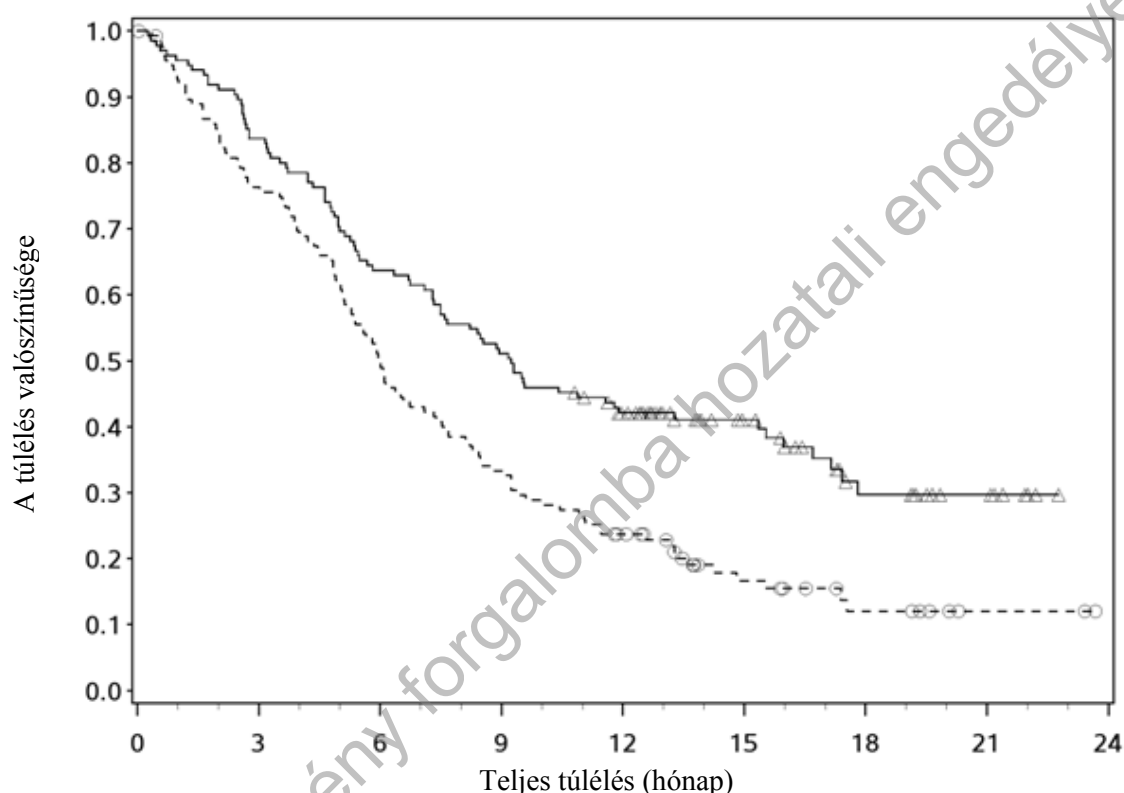
Összesen 272 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/kg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 135), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 137). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST) 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (overall survival - OS) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate - ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival - PFS) volt. Emellett a tünetek javulását és a teljes egészségi állapotot sorrendben a tüdőrák

tünetpontszámmal (Lung Cancer Symptom Score - LCSS), az átlagos, tünetek okozta megterhelési indexszel és az EQ-5D vizuális analóg skálával (EQ-VAS) mérték.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 39-85) 44%-uk ≥ 65 éves és 11%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehér (93%) vagy férfi (76%) volt. Harmincegy százalékuknál a legutóbbi korábbi rezsimre adott legjobb válaszreakcióként progresszív betegséget jelentettek, és 45%-uk kapott nivolumabot a legutóbbi korábbi rezsimük befejezését követő 3 hónapon belül. A kiindulási ECOG teljesítmény státusz 0 (24%) vagy 1 volt (76%).

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbáját az 1. ábra mutatja.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje (CA209017)



A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 86/135), medián és 95%-os CI: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (események: 113/137), medián és 95%-os CI: 6,01 (5,13; 7,33)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1 pozitívnak vagy negatívnak minősített tumora volt (tumor membrán expressziós határérték 1%, 5% vagy 10%). Habár ennek a biomarkernek (PD-L1 expresszió) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni.

A CA209017-vizsgálatba csak korlátozott számú ≥ 75 éves beteget vontak be (11-et a nivolumab-csoportba és 18-at a docetaxel-csoportba). A nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre (relatív hazard 1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), a progressziómentes túlélésre (relatív hazard=1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) és az objektív válaszadási arányra (9,1% v.s. 16,7%). A minta kis mérete miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

A hatásossági eredményeket a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Teljes túlélés		
Események	86 (63,7)	113 (82,5)
Relatív hazard		0,59
96,85% CI		(0,43; 0,81)
p-érték		0,0002
Medián (95% CI) hónapok	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Arány (95% CI) a 12. hónapban	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Megerősített objektív válasz		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Esélyhányados (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-érték		0,0083
Teljes remisszió (CR)	1 (0,7%)	0
Részleges remisszió (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Állapotstabilizálódás (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Progressziómentes túlélés		
Események	105 (77,8)	122 (89,1)
Relatív hazard		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-érték		< 0,0004
Medián (95% CI) (hónapok)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Arány (95% CI) a 12. hónapban	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

A betegséggel összefüggő tünetek javulásának LCSS-sel mért aránya a nivolumab-csoport (18,5%) és a docetaxel-csoport (21,2%) között hasonló volt. Az átlagos EQ-VAS az idő múlásával mindkét terápiás csoportban emelkedett, ami jobb általános egészségi állapotot mutat azoknál a betegeknél, akik tovább kapták a kezelést.

Egykaros fázis II vizsgálat (CA209063)

A CA209063-vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat, amelyet 117, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegen végeztek, akik két vagy több korábbi kezelést kaptak. A többi beválasztási kritérium hasonló volt a CA209017-vizsgálatban alkalmazottal. A 3 mg/kg nivolumab 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%) teljes válaszadási arányt, 8,21 hónapos medián teljes túlélést (95% CI: 6,05-10,9 hónap) és 1,87 hónapos medián progressziómentes túlélést (95% CI: 1,77-3,15 hónap) mutatott. A progressziómentes túlélést a RECIST 1.1-es verziója szerint értékelték. A becsült 1 éves túlélési arány 41% volt.

Biztonságosság és hatásosság idős betegeknél

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozó általános különbségekről. A 75 éves vagy annál

idősebb betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a nivolumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a malignus szolid tumorok kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nivolumab farmakokinetikai tulajdonságai a 0,1 - 10 mg/kg-os dózistartományban lineárisak. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a clearance (CL) geometriai átlaga, a terminális felezési idő és a dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos expozíció a minden 2. héten adott 3 mg/kg nivolumab mellett sorrendben 9,5 ml/óra, 26,7 nap és 75,3 µg/ml volt.

A nivolumab-clearance a testtömeg növekedésével nőtt. A testtömegre normalizált adagolás széles testtömeg-tartományban (34-162 kg) megközelítőleg egységes dinamikus egyensúlyi állapotú mélysíntet idéz elő.

A nivolumab metabolikus útvonalát nem jellemezték. A nivolumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-kel azonos módon, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Speciális populációk

A populációs farmakokinetikai analízis arra utalt, hogy az életkor, a nem, a rassz, a tumor típusa, a daganat mérete és a májkárosodás alapján nincs különbség a nivolumab clearance-ében. Bár az ECOG-státusz, a kiindulási glomerulus filtrációs ráta (GFR), az albumin, a testtömeg és az enyhén beszűkült májműködés hatással volt a nivolumab-clearance-ére, ez a hatás nem volt klinikailag jelentős.

Beszűkült veseműködés

A beszűkült veseműködés nivolumab-clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai analízisben enyhe ($GFR < 90$ és ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), közepesen súlyos ($GFR < 60$ és ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) vagy súlyos ($GFR < 30$ és ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél értékelték, és hasonlították össze normál vesefunkciós betegekével ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342). Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű és a normál veseműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab-clearance-ében. A súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 4.2 pont).

Beszűkült májműködés

A beszűkült májműködés nivolumab-clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai analízisben enyhe (összbilirubin $1,0 \times - 1,5 \times$ a normálérték felső határa vagy az AST $>$ a normálérték felső határa, a National Cancer Institute hepaticus dysfunctio kritériumai felhasználásával definiálva; n = 92) mértékben beszűkült májműködésű betegeknél értékelték, és hasonlították össze normál májfunkciós betegekével (összbilirubin és AST $\leq$ a normálérték felső határa; n = 804). Az enyhén beszűkült májműködésű és a normál májműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab-clearance-ében. A nivolumabot közepesen súlyos (összbilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ a normálérték felső határa és bármilyen AST) vagy súlyos mértékben beszűkült májműködésű (összbilirubin $> 3 \times$ a normálérték felső határa és bármilyen AST) betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vemhesség murin modelljeiben kimutatták, hogy a PD-L1 szignalizáció blokádjá szétrombolja a magzattal szembeni toleranciát, és így növeli a magzati veszteséget. A nivolumab prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásait a nivolumabot az organogenesisnek az első trimeszterben történő megjelenésétől az ellésig hetente kétszer, (az AUC alapján) a 3 mg/kg-os klinikai dózis mellett megfigyelni vagy 8-szor vagy 35-ször magasabb expozíciós szinten kapó majmoknál értékelték. A harmadik trimeszter elején a magzati veszteség és a megnövekedett neonatális mortalitás dóziszfüggő emelkedését észlelték.

A nivolumabbal-kezelt nőtények megmaradó utódai a vemhesség tervezett befejeződéséig életben maradtak, a kezeléssel összefüggő klinikai tünetek, a normális fejlődéstől való eltérések, a szervtömegekre gyakorolt hatások, valamint szemmel látható és mikroszkopikus patológiai elváltozások nélkül. A növekedési indexek eredményei, valamint a teratogén, viselkedés neurológiai, immunológiai és klinikai patológiai paraméterek a teljes 6 hónapos posztnatális periódus alatt a kontroll-csoportnál észleltekhöz hasonlóak voltak. Ugyanakkor hatásmechanizmusa alapján a magzati nivolumab-expozíció növelheti az immunrendszeri eredetű betegségek kialakulásának kockázatát, vagy megváltoztatja a normális immunválaszt, és a PD-1 kiütött egereknél immunrendszeri eredetű betegségekről számoltak be.

Nivolumabbal fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát-dihidrát
Nátrium-klorid
Mannit (E421)
Pentetasav (diétiléntriamin-pentaecetsav)
Poliszorbát 80
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. A Nivolumab BMS-t nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt infundálni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Felbontást követően:

Mikrobiológiai szempontból, ha egyszer felbontották, akkor a gyógyszert azonnal infúzióban be kell adni, vagy azonnal fel kell hígítani, és infúzióban be kell adni.

Az infúzió elkészítése után

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni.

Ha nem kerül azonnal felhasználásra, kimutatták, hogy a Nivolumab BMS kémiai és fizikai stabilitása 2°C - 8°C között, fénytől védve tárolva 24 órán át, valamint szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett maximum 4 órán át marad fenn (ez a 4 órás periódus az összesen 24 órából magában kell foglalja a készítmény beadásának idejét is).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az infúzió elkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy sötétkék, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

10 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy szürke, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszeptikus szabályainak betartásával.

Elkészítés és alkalmazás

A dózis kiszámítása:

A beteg számára rendelt dózis mg/kg-ban van megadva. Ennek a rendelt dózishoz az alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani. Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg Nivolumab BMS koncentrátum kell.

- A teljes nivolumab dózis mg-ban = a beteg kg-ban mért testtömege × a rendelt dózis mg/kg-ban.
- Az adag elkészítéséhez szükséges Nivolumab BMS koncentrátum térfogata (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 10-zel (a Nivolumab BMS koncentrátum hatáserőssége 10 mg/ml).

Az infúzió elkészítése:

Az infúzió elkészítésekor gondoskodjon a készítmény aszeptikus kezeléséről. Az infúziót laminár boxban vagy biztonsági fülkében kell elkészíteni, az intravénás szerek biztonságos kezelésére vonatkozó, standard óvintézkedések betartásával.

A Nivolumab BMS-t intravénásan lehet alkalmazni:

- vagy hígítás nélkül, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően,
- vagy 1 mg/ml-es koncentrációra történt hígítás után. Az infúzió végső koncentrációjának 1 mg/ml - 10 mg/ml közé kell esnie. A Nivolumab BMS koncentrátum a következőkkel hígítható:
 - nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció vagy
 - 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció.

1. LÉPÉS

- Nézze meg a Nivolumab BMS koncentrátumot, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! A Nivolumab BMS koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat.

- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi Nivolumab BMS koncentrátumot.

2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üveg palackba vagy intravénás tartályba (PVC vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval. A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás

A Nivolumab BMS infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

A Nivolumab BMS infúziót intravénásan, 60 perc alatt adja be.

A Nivolumab BMS infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelést használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelést és egy steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő infúziós filtert (pórusméret 0,2 µm - 1,2 µm).

A Nivolumab BMS kompatibilis: PVC és poliolefin tartályokkal, üveg palackokkal, PVC infúziós szerelésekkel, valamint 0,2 µm - 1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

A nivolumab dózis beadása után mossa át az infúziós szerelést 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

Megsemmisítés

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1026/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire
03801
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Nivolumab BMS forgalomba hozatala előtt, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának mindegyik tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program formáját és tartalmát, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módozatait, és a program bármely egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja, hogy felhívja a figyelmet a Nivolumab BMS alkalmazásával kapcsolatos esetleges immunmediált nemkívánatos eseményekre, hogy hogyan kezeljék azokat illetve, hogy felhívja a betegek vagy gondozók figyelmét a nemkívánatos események korai felismerése szempontjából releváns panaszokra és tünetekre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Nivolumab BMS forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, akik várhatóan felírja és alkalmazza a Nivolumab BMS-t hozzáférjen az alábbi oktatási csomaghoz, illetve megkapja azt:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag,
- Betegeknek szóló információs kártya.

Az Orvosoknak szóló oktatóanyag tartalmaznia kell:

- az Alkalmazási előírást,
- a Mellékhatások kezelésére vonatkozó útmutatót.

A Mellékhatások kezelésére vonatkozó útmutatónak az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az alábbi biztonságossági aggályokkal kapcsolatos releváns információkat (pl. adott esetben a mellékhatások súlyossága, gyakorisága, megjelenéséig eltelt idő, reverzibilis volta):
 - immunrendszeri eredetű pneumonitis,
 - immunrendszeri eredetű colitis,
 - immunrendszeri eredetű hepatitis,
 - immunrendszeri eredetű nephritis vagy veseműködési zavar,
 - immunrendszeri eredetű endokrin betegségek,
 - immunrendszeri eredetű bőrkíütés,
 - egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások.
- Annak részletezése, hogy hogyan minimalizálhatók a biztonságossági aggályok a megfelelő monitorozás és kezelés által.
- **A Betegeknek szóló információs kártya** az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmazza:
- A Nivolumab BMS-sel történő kezelés fokozhatja az alábbiak kialakulásának kockázatát:
 - immunrendszeri eredetű pneumonitis,
 - immunrendszeri eredetű colitis,
 - immunrendszeri eredetű hepatitis,
 - immunrendszeri eredetű nephritis vagy veseműködési zavar,
 - immunrendszeri eredetű endokrin betegségek,
 - immunrendszeri eredetű bőrkíütés,
 - egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások.
- A biztonságossági aggályok jelei és tünetei és, hogy mikor kell az egészségügyi szakember segítségét kérni.
- A Nivolumab BMS-t felíró orvos elérhetősége.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
1. Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CA209-017-vizsgálat frissített teljes túlélési adatait: a nivolumab randomizált, fázis III klinikai vizsgálata docetaxel-kezeléshez képest, előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után a betegség progresszióját tapasztalták.	A frissített adatokat 2015. december 31-ig kell benyújtani.
2. A biomarker értékeket a nivolumab hatékonyságának előrejelzése érdekében tovább kell vizsgálni, különösen:	
1. Folytatni kell a PD-L1 pozitivitás optimális küszöbértékének feltárását a nivolumab hatékonyságát jelző érték további tisztázása érdekében a jelenleg használt vizsgálati módszer alapján. Ezeket az elemzéseket az előrehaladott melanómában szenvedő betegekkel végzett CA209-037 és CA209-066 sz. vizsgálatokban kell elvégezni.	2015. szeptember 30.
2. Tovább kell vizsgálni a nivolumab hatékonyságát jelző biomarkerek értékét az immunhisztokémiai módszerrel vizsgált PD-L1 tumor membrán expressziós értéken felül (pl. más módszerek/ vizsgálati eljárások és kapcsolódó küszöbértékek, amelyek érzékenyebben és specifikusabban előrejelezhetik a kezelésre adott választ a PD-L1, PD-L2, a tumort infiltráló limfociták CD8+ T-sejt denzitas mérése, RNS azonosítás stb. alapján). Ezen további biomarker analízisek a CA209-038 és CA209-066 vizsgálatokkal összefüggésben történnek.	2017. szeptember 30.
3. Az engedélyezést követően fázis I vizsgálatokban (CA209-009, CA209-038 and CA209-064) tovább kell vizsgálni a PD-L1 és PD-L2-expresszió közötti kapcsolatot.	2017. március 31.
4. A CA209-066 vizsgálatban végzett PD-L1 és PD-L2-expresszió további asszociációs elemzését kell elvégezni.	2017. december 31.
5. Az engedélyezést követően a CA209-009, CA209-038 and CA209-064 vizsgálatokban tovább kell vizsgálni a tumor PD-L1 státuszában bekövetkezett változásokat a kezelés és/vagy a tumor progressziója alatt.	2017. szeptember 30.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
nivolumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.
40 mg nivolumab 4 ml-es injekciós üvegenként.
100 mg nivolumab 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

40 mg/4 ml
100 mg/4 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1026/001 40 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1026/002 100 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Brailleírás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nivolumab BMS 10 mg/ml steril koncentrátum
nivolumab
iv. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz nivolumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. Fontos, hogy az Információs kártyát a kezelés alatt mindig magánál tartsa.

További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nivolumab BMS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nivolumab BMS alkalmazása előtt
3. Hogyan kell a Nivolumab BMS-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nivolumab BMS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nivolumab BMS és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nivolumab BMS egy olyan gyógyszer, amelyet az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik típusa) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél. A benne lévő hatóanyag a nivolumab, amely egy monoklonális ellenanyag, egy olyan fehérje típus, amelynek feladata, hogy felismerjen egy, a szervezetben lévő specifikus vegyületet, mint célpontot, és kapcsolódjon hozzá.

A nivolumab kötődik a programozott sejthalál-1 receptor (PD-1) elnevezésű célpont fehérjéhez, ami le tudja állítani a T-sejtek működését (ez a fehérvérsejteknek egy olyan típusa, amely az immunrendszernek, a szervezet természetes védekezőmechanizmusának a részét képezi). A PD-1-hez történő kötődésével a nivolumab blokkolja annak működését, és megakadályozza, hogy az leállítsa az Ön T-sejteit. Ez segít fokozni a tüdőráksejtek elleni aktivitásukat.

2. Tudnivalók a Nivolumab BMS alkalmazása előtt

Nem kaphat Nivolumab BMS-t

- ha **allergiás** a nivolumabra vagy a gyógyszer 6. pontban, a „A csomagolás tartalma és egyéb információk” alatt felsorolt egyéb összetevőjére. **Beszéljen kezelőorvosával**, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nivolumab BMS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel a következőket okozhatja:

- **Tüdőbetegségek**, mint például légzési nehézség vagy köhögés. Ezek a tüdő gyulladásának tünetei lehetnek (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).
- **Hasmenés** (vizes, laza vagy puha széklet) vagy a **beleik gyulladásának** (kolitisz) bármilyen tünete, mint például a hasi fájdalom és a nyákos vagy véres széklet.

- **Májgyulladás (hepatitisz).** A májgyulladás okozta panaszok és tünetek közé tartozhatnak a káros májfunkciós vizsgálati eredmények, a szem vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a jobb oldalon jelentkező hasi fájdalom vagy a fáradtság.
- **A vesék gyulladása vagy betegségei.** A panaszok és tünetek közé tartozhatnak a káros vesefunkciós vizsgálati eredmények vagy a csökkent vizeletmennyiség.
- **A hormontermelő mirigyek betegségei** (beleértve az agyalapi mirigyt, a pajzsmirigyt és a mellékvesékét), ami befolyásolhatja ezeknek a mirigyeknek a működését. Ezen mirigyek nem megfelelő működéséből eredő panaszok és tünetek közé tartozhat a fáradtság (túlzott fáradtság), testtömegváltozás vagy fejfájás és látászavarok.
- **Cukorbetegség** (a tünetek közé tartozik a túlzott szomjúság, a nagymértékben megnövekedett mennyiségű vizelet ürítése, fogyás mellett megnövekedett étvágy, fáradtság, álmoság, gyengeség, levertség, ingerlékenység és általános rossz közérzet) vagy **diabéteszes ketoacidózis** (a cukorbetegség miatt a vérben termelődött sav).
- **A bőr gyulladása,** ami bőrkiütéshez és viszketéshez vezethet.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a panaszok és tünetek közül bármelyik jelentkezik vagy azok súlyosbodnak. **Ne próbálja meg a tüneteit saját maga más gyógyszerekkel kezelni.** Kezelőorvosa

- a szövődmények megelőzése és a tünetei enyhítése érdekében más gyógyszereket adhat,
- kihagyhatja a Nivolumab BMS következő adagját,
- vagy végleg leállíthatja az Ön Nivolumab BMS kezelését.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy ezek a panaszok és tünetek **néha később jelentkeznek**, és lehet, hogy csak hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után alakulnak ki. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az általános egészségi állapotát. A kezelése alatt **vérvizsgálatok** is történnek majd Önnél.

Egyeztessen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnél a Nivolumab BMS-t:

- ha azt mondták Önnél, hogy **a rákos daganat áttért az agyára,**
- ha egy **autoimmun betegsége** van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),
- ha a kórelőzményében a **tüdő bármilyen gyulladása** szerepel,
- ha olyan **gyógyszereket szedett, amelyek elnyomják az immunrendszere működését.**

Gyermekek és serdülők

A Nivolumab BMS nem alkalmazható gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Nivolumab BMS

Mielőtt Nivolumab BMS-t kap, mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszere működését, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Nivolumab BMS hatását. Ugyanakkor, ha már kezelik a Nivolumab BMS-el, lehet, hogy kezelőorvosa kortikoszteroidokat ad Önnél azoknak a lehetséges mellékhatásoknak a csökkentése érdekében, amelyek a kezelés alatt alakulhatnak ki Önnél, és ez nem fogja befolyásolni a gyógyszer hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. **Ne szedjen semmilyen más gyógyszert** a kezelés alatt úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, ha terhességet tervez, vagy ha szoptat.

Ne alkalmazza a Nivolumab BMS-t, ha terhes, csak akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten azt mondja Önnél. A Nivolumab BMS terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de lehetséges, hogy a hatóanyag, a nivolumab károsíthatja a meg nem született gyermeket.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a Nivolumab BMS-kezelés ideje alatt és az utolsó Nivolumab BMS dózist követően legalább 5 hónapig **hatékony fogamzásgátlást** kell alkalmaznia.
- Amennyiben teherbe esik a Nivolumab BMS alkalmazása alatt, **mondja el kezelőorvosának.**

Nem ismeretes, hogy a nivolumab bejut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. **Kérdezze meg kezelőorvosát**, hogy szoptathat-e a Nivolumab BMS-kezelés alatt vagy azt követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a nivolumab befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor ezen tevékenységek végzése közben mindaddig elővigyázatosság szükséges, amíg nem biztos abban, hogy a nivolumab nem hat Önre hátrányosan.

A Nivolumab BMS nátriumot tartalmaz

Mondja el kezelőorvosának, ha alacsony nátriumtartalmú (kevés sót tartalmazó) étrendet tart, mielőtt Nivolumab BMS-t kap. A gyógyszer koncentrátuma milliliterenként 2,5 mg nátriumot tartalmaz.

Ezeket az információkat megtalálja a Betegeknek szóló információs kártyán is, amit kezelőorvosa átad Önnek. Fontos, hogy az Információs kártyát mindig magánál tartsa és mutassa meg partnerének vagy gondozójának.

3. Hogyan kell a Nivolumab BMS-t alkalmazni?

Mennyi Nivolumab BMS-t adnak be?

A Nivolumab BMS beadandó mennyiségét az Ön testsúlya alapján fogják kiszámítani. A javasolt adag 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként.

Az Ön adagjától függően az alkalmazás előtt megfelelő mennyiségű Nivolumab BMS -t hígítanak fel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval. A kellő adag eléréséhez egynél több, Nivolumab BMS -t tartalmazó injekciós üvegre is szükség lehet.

Hogyan adják be a Nivolumab BMS-t?

A Nivolumab BMS-kezelést egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogja megkapni.

A Nivolumab BMS-t cseppinfúzió formájában egy gyűjtőerébe (intravénásan) fogják beadni, minden 2. héten, 60 perc alatt. Kezelőorvosa addig fogja folytatni a Nivolumab BMS adását, amíg kedvező hatása van Önre, vagy amíg már nem tolerálja a kezelést.

Ha kimaradt egy adag Nivolumab BMS

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja a Nivolumab BMS-t, elmenjen a kezelésre minden megbeszélte időpontban. Ha kihagy egy tervezett időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Nivolumab BMS alkalmazását

Lehet, hogy a kezelés abbahagyása leállítja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba a Nivolumab BMS-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önrel, és elmagyarázza a kezelése kockázatait és előnyeit.

Ismerje meg a gyulladás fontos tüneteit. A Nivolumab BMS az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét, és néhány gyulladásos betegség életveszélyes lehet, és kezelést vagy a nivolumab abbahagyását igényelheti.

A klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be a nivolumab mellett:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- csökkent étvágy
- hányinger
- fáradtság vagy gyengeség

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot és testtömeg-növekedést képes okozni
- a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozó ideggyulladás, fejfájás, szédülés
- a tüdők gyulladása (pneumonitisz), amit köhögés és nehézlégzés jellemez, légszomj (diszpnoé), köhögés
- hasmenés (vizes, laza vagy puha széklet), szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz), hányás, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság
- bőrkiütés, bőrviszketés,
- izom-, csont- és ízületi fájdalom
- láz, vizenyő (duzzanat)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hörghurut, felső légúti fertőzések
- egy betegség, ami a nyirokcsomók gyulladását vagy megnagyobbodását okozza (Kikuchi-féle limfadenitisz)
- a gyógyszer adásával összefüggő allergiás reakció
- a mellékvesék nem megfelelő működése, a pajzsmirigy gyulladása
- egy olyan betegség, amelyben az izmok gyengévé válnak és könnyen elfáradnak (miaszténiaszindróma), a szervezet különböző részein található idegek károsodása, ami érzéscsökkenést okozhat, vagy befolyásolhatja a mozgásokat
- gyors szívverés
- az erek gyulladása
- folyadék a tüdőkben
- a belek gyulladása (vastagbélgyulladás), a vékonybelek kifelélyesedése
- csalánkiütés (viszkető, dudoros bőrkiütés)
- az izmok gyulladása, ami fájdalmat és izommerevséget okoz
- vesebetegség, veseelégtelenség

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyike kialakul Önnél. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga más gyógyszerekkel kezelni.

A vizsgálati eredmények megváltozása

Nivolumab BMS megváltoztathatja az orvos által végzett vizsgálatok eredményeit. Ezek közé tartoznak:

- a vörösvértestek (ezek az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (ezek a fertőzések elleni küzdelemben fontosak) vagy a vérlemezkék (ezek segítik a véralvadást) csökkent száma
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (az aszpartát-aminotranszferáz, alanin-aminotranszferáz vagy alkalikus foszfatáz nevű májenzimek emelkedett mennyisége a vérben, a bilirubin magasabb vérszintje)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a kreatinin emelkedett mennyisége a vérben)
- kóros kalcium-, kálium-, magnézium- vagy nátriumszint a vérben
- a lipideket lebontó enzimek és a keményítőt lebontó enzimek emelkedett szintje

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nivolumab BMS-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nivolumab BMS

- A készítmény hatóanyaga a nivolumab.
A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.
40 mg (4 ml-ben) vagy 100 mg (10 ml-ben) nivolumab injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid (lásd 2. pont, „A Nivolumab BMS nátriumot tartalmaz”), mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

Milyen a Nivolumab BMS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Nivolumab BMS koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tiszta vagy opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat.

1 db 4 ml-es injekciós üveget vagy 1 db 10 ml-es injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Nivolumab BMS elkészítése és alkalmazása

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszeptikus szabályainak betartásával.

A dózis kiszámítása

A beteg számára **rendelt dózis** mg/kg-ban van megadva. Ennek a rendelt dózisnak az alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani. Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg Nivolumab BMS koncentrátum kell.

- A **teljes nivolumab dózis** mg-ban = a beteg kg-ban mért testtömege × a rendelt dózis mg/kg-ban.
- Az adag elkészítéséhez szükséges **Nivolumab BMS koncentrátum térfogata** (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 10-zel (a Nivolumab BMS koncentrátum hatáserőssége 10 mg/ml).

Az infúzió elkészítése

Az infúzió elkészítésekor **gondoskodjon a készítmény aszeptikus kezeléséről**. Az infúziót laminár boxban vagy biztonsági fülkében kell elkészíteni, az intravénás szerek biztonságos kezelésére vonatkozó, standard óvintézkedések betartásával.

A Nivolumab BMS-t intravénásan lehet alkalmazni:

- vagy **hígítás nélkül**, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően,
- vagy 1 mg/ml-es koncentrációra történt **hígítás után**. Az infúzió végső koncentrációjának 1 mg/ml - 10 mg/ml közé kell esnie. A Nivolumab BMS koncentrátum a következőkkel hígítható:
 - nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció vagy
 - 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció.

1. LÉPÉS

- Nézze meg a Nivolumab BMS koncentrátumot, hogy tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! A Nivolumab BMS koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi Nivolumab BMS koncentrátumot.

2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üveg palackba vagy intravénás tartályba (PVC vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval. A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás

A Nivolumab BMS infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

A Nivolumab BMS infúziót **intravénásan, 60 perc alatt adja be.**

A Nivolumab BMS infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelést használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelést és egy steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő infúziós filtert (pórusméret 0,2 µm - 1,2 µm).

A Nivolumab BMS infúzió kompatibilis:

- PVC tartályokkal,
- poliolefin tartályokkal,
- üveg palackokkal,
- PVC infúziós szerelésekkel,
- 0,2 µm - 1,2 µm-es pórusméretű, polieterszulfon membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

A nivolumab dózis beadása után mossa át az infúziós szerelést 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

A Nivolumab BMS-t **hűtőszekrényben** (2°C - 8°C) **kell tárolni**. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti csomagolásban kell tárolni. A Nivolumab BMS nem fagyasztható!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Nivolumab BMS-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Nivolumab BMS infúzió

A Nivolumab BMS infúzió beadását az elkészítést követő 24 órán belül be kell fejezni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatot hűtőszekrényben (2°C - 8°C) lehet tárolni, fénytől védve, legfeljebb 24 órán keresztül (a teljes 24 órából maximálisan 4 óra lehet a szobahőmérséklet [20°C - 25°C] és szobai megvilágítás). A felhasználásra kész állapotban történő tárolás ettől eltérő idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

Megsemmisítés

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.