

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato yra 10 mg nivolumabo.

Viename 4 ml flakone yra 40 mg nivolumabo.

Viename 10 ml flakone yra 100 mg nivolumabo.

Nivolumabas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse rekombinacinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato ml yra 0,1 mmol (arba 2,5 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių. Tirpalo pH yra maždaug 6,0, osmoliariškumas – maždaug 340 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Nivolumab BMS vartojamas lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam žvyninių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (angl. *non-small cell lung cancer*, toliau – NSCLC) gydyti po chemoterapijos suaugusiems.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Nivolumab BMS dozė yra 3 mg/kg, ji suleidžiama į veną per 60 minučių ir vartojama kas 2 savaites. Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol stebimas kliniškai naudingas poveikis arba kol pacientas gydymo pradeda nebetoleruoti.

Dozės didinti arba mažinti nerekomenduojama. Gali reikėti atidėti dozės vartojimą arba gydymą nutraukti, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą. Rekomendacijos kaip visam laikui nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą arba atidėti jo dozes aprašytos 1 lentelėje. Išsamios su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų koregavimo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

**1 lentelė. Rekomenduojami Nivolumab BMS vartojimo keitimai**

<b>Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija</b>	<b>Intensyvumas</b>	<b>Vartojimo keitimai</b>
Su imunitetu susijęs pneumonitas	2 laipsnio pneumonitas	Atidėti Nivolumab BMS vartojimą, kol išnyks simptomai, sumažės rentgenologiniai pokyčiai ir bus baigti vartoti kortikosteroidai
	3 arba 4 laipsnio pneumonitas	Visam laikui nutraukti Nivolumab BMS vartojimą
Su imunitetu susijęs kolitas	2 arba 3 laipsnio viduriavimas arba kolitas	Atidėti Nivolumab BMS vartojimą, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei reikia)
	4 laipsnio viduriavimas arba kolitas	Nivolumab BMS vartojimą nutraukti visam laikui
Su imunitetu susijęs hepatitas	2 laipsnio aspartato aminotransferazės (AST) ar alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ar bendro bilirubino kiekio padidėjimas	Atidėti Nivolumab BMS vartojimą, kol laboratorinių tyrimų rodmenys vėl taps tokie, kokie buvo iš pradžių, ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei reikia)
	3 arba 4 laipsnio AST ar ALT aktyvumo padidėjimas ar bendro bilirubino kiekio padidėjimas	Nivolumab BMS vartojimą nutraukti visam laikui
Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	2 arba 3 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Atidėti Nivolumab BMS vartojimą, kol kreatinino kiekis vėl taps toks, koks buvo iš pradžių, ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	4 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Nivolumab BMS vartojimą nutraukti visam laikui
Su imunitetu susijusios endokrinopatijos	Simptominės endokrinopatijos (hipotirozė, hipertireozė, hipofizitas, antinksčių nepakankamumas ir diabetas)	Atidėti Nivolumab BMS vartojimą, kol išnyks simptomai ir bus baigti vartoti kortikosteroidai (jeigu jų reikėjo dėl ūminio uždegimo simptomų). Taikant pakeičiamąjį gydymą hormonais <sup>a</sup> , Nivolumab BMS reikia vartoti tol, kol nėra simptomų.
Su imunitetu susijęs išbėrimas	3 laipsnio išbėrimas	Atidėti eilinės dozės vartojimą, kol išnyks simptomai ir bus baigti vartoti kortikosteroidai
	4 laipsnio išbėrimas	Nivolumab BMS vartojimą nutraukti visam laikui

Pastaba. Toksinio poveikio laipsniai nurodomi pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4.0 versiją (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Pakeičiamąjo gydymo hormonais rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

Be to, Nivolumab BMS vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jei pasireikštų 2 arba 3 laipsnio su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų, kurios nepraeitų nepaisant gydymo koregavimo (žr. 4.4 skyrių), arba jei kortikosteroido paros dozės nepavyktų sumažinti iki 10 mg prednizono arba ekvivalentiškos.

Nivolumab BMS gydomiems pacientams turi būti suteikta paciento įspėjamoji kortelė ir informacija apie Nivolumab BMS sukiamas rizikas (taip pat žr. pakuotės lapelį).

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Nivolumab BMS saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

#### *Senyviems pacientams*

Senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). 75 metų ir vyresnių pacientų duomenų yra per mažai išvados dėl šios populiacijos daryti.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Remiantis populiacinės farmakokinetikos (FK) duomenimis, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl jų gydymo.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Remiantis populiacinės FK duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl jų gydymo. Nivolumab BMS būtina atsargiai skirti vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis nuo  $> 1,5$  iki 3 kartų viršija viršutinę normos ribą [VNR] ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) ar sunkus (bendras bilirubino kiekis  $> 3$  kartus viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) kepenų funkcijos sutrikimas.

### Vartojimo metodas

Nivolumab BMS skirtas tik leisti į veną. Jį reikia infuzuoti į veną per 60 minučių. Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, mažai baltymus prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ .

Nivolumab BMS negalima į veną suleisti iš karto ar smūgine doze.

Bendrą reikiamą Nivolumab BMS dozę galima infuzuoti tiesiogiai kaip 10 mg/ml tirpalą arba galima praskiesti iki ne mažesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Vartojant nivolumabą, pasireiškia su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Būtina nuolat stebėti pacientų būklę, kadangi vartojant nivolumabo nepageidaujamų reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo nivolumabu laikotarpiu ar po jo nutraukimo.

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina atitinkamai iširti pacientą, kad būtų patvirtinta jos etiologija ar paneigtos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos stiprumą, gali tekti laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir skirti kortikosteroidų. Jei nepageidaujamai reakcijai gydyti taikoma imunosupresija kortikosteroidais, po būklės pagerėjimo laipsniškas jų dozės mažinimas turi trukti mažiausiai 1 mėnesį. Greitas dozės sumažinimas gali sukelti nepageidaujamos reakcijos pasunkėjimą. Jei nepageidaujama reakcija sunkėja arba nelengvėja

nepaisant kortikosteroidų vartojimo, reikia pradėti taikyti papildomą imunosupresiją ne kortikosteroidais. Tuo laikotarpiu, kai pacientas vartoja imunosupresiją sukeliančias kortikosteroidų dozes arba taikomas kitoks imunosupresinis gydymas, nivolumabo vartojimo atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, būtina taikyti profilaktiką antibiotikais, kad neatsirastų oportunistinės infekcijos.

Jeigu kuri nors stipri su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija atsinaujintų arba sukeltų pavojų gyvybei, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą.

#### Su imunitetu susijęs pneumonitas

Buvo su gydymu nivolumabu susijusių sunkaus pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atvejų, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda pneumonito požymių ir simptomų, tokių kaip radiologinio tyrimo duomenų pokyčiai (pvz., židininis šlifuoatą stiklą primenantis pritemimas, infiltracijos dėmės), dispnėja ir hipoksija. Būtina įsitikinti, ar šių sutrikimų priežastis nėra infekcija arba pati liga.

Jei pasireiškia 3 ar 4 laipsnio pneumonitas, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą.

Jei pasireiškia 2 laipsnio (simptominis) pneumonitas, reikia sustabdyti nivolumabo vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą.

#### Su imunitetu susijęs kolitas

Užfiksuota stipraus viduriavimo ar kolito, pasireiškusių vartojant nivolumabą, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimo viduriavimo ir kitų kolito simptomų, pvz., pilvo skausmo ir gleivių arba kraujo išmatose. Būtina įsitikinti, ar šių sutrikimų priežastis nėra infekcija arba pati liga.

Nustačius 4 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 3 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, nivolumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Nustačius 2 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą. Jeigu viduriavimas arba kolitas nepraeitų, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą.

#### Su imunitetu susijęs hepatitas

Užfiksuota sunkaus hepatito, pasireiškusio vartojant nivolumabą, atvejų. Pacientus būtina stebėti dėl galimų hepatito simptomų ir požymių, pvz., transaminazių aktyvumo ir bendro bilirubino kiekio padidėjimo. Būtina įsitikinti, ar šių sutrikimų priežastis nėra infekcija arba pati liga.

Nustačius 3 arba 4 laipsnio transaminazių aktyvumo arba bendro bilirubino kiekio padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 laipsnio transaminazių aktyvumo arba bendro bilirubino kiekio padidėjimą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą. Jeigu šie laboratoriniai rodmenys išliktų padidėję, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą.

#### Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas

Užfiksuota sunkaus nefrito ar inkstų funkcijos sutrikimo, pasireiškusių vartojant nivolumabą, atveju (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo simptomų ir požymių. Daugumai pacientų būna nesimptominis kreatinino koncentracijos serume padidėjimas. Būtina įsitikinti, ar sutrikimo priežastis nėra pati liga.

Nustačius 4 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 arba 3 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą.

#### Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Užfiksuota sunkių išreikštų endokrinopatijų (hipotireozės, hipertireozės, antinksčių nepakankamumo, hipofizito, cukrinio diabeto ir diabetinės ketoacidozės) atvejų, pasireiškusių vartojant nivolumabą.

Būtina stebėti pacientus dėl galimų endokrinopatijų klinikinių požymių ir simptomų bei skydliaukės funkcijos pokyčių (pradedant gydyti, periodiškai gydymo metu ir, atsižvelgiant į klinikinius duomenis, pagal poreikį). Gali pasireikšti nuovargis, galvos skausmas, psichikos sutrikimų, pilvo skausmas, neįprastas tuštinimasis ir hipotenzija arba nespecifinių simptomų, kurie gali būti panašūs į atsiradusius dėl kitos priežasties, pvz., metastazių smegenyse arba pačios ligos. Jeigu kitokios etiologijos nenustatoma, endokrinopatijų požymius ir simptomus reikia laikyti susijusiais su imunitetu.

Jeigu pasireikštų simptominė hipotirozė, būtina laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonu. Jeigu pasireikštų simptominė hipertireozė, būtina laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir, jei reikia, skirti metimazolo. Įtarus ūminį skydliaukės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Būtina toliau stebėti skydliaukės funkciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamojo gydymo hormono dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis antinksčių nepakankamumas, būtina laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą fiziologine kortikosteroido doze. Būtina toliau stebėti antinksčių funkciją ir hormonų koncentraciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirta kortikosteroido dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis hipofizitas, būtina laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį hormoninį gydymą. Įtarus ūminį hipofizės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Būtina toliau stebėti hipofizės funkciją ir hormonų koncentraciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirta hormono dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis diabetas, būtina laikinai nutraukti nivolumabo vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą insulinu. Būtina toliau stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje, kad būtų vartojama tinkama insulino dozė.

#### Su imunitetu susijęs išbėrimas

Vartojant nivolumabą užfiksuota stipraus išbėrimo, kuris gali būti susijęs su imunitetu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireikštų 3 laipsnio išbėrimas reikia laikinai, o jeigu 4 laipsnio – visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą. Stiprų išbėrimą reikia gydyti didele (atitinkančia nuo 1 iki 2 mg/kg prednizono per parą) kortikosteroido doze.

Jeigu vartojant kurio nors kito imunitetą stimuliuojančio vaistinio preparato nuo vėžio buvo pasireiškusi stipri arba gyvybei pavojinga odos nepageidaujama reakcija, tai svarstant galimybę gydyti nivolumabu reikia įvertinti būtinas atsargumo priemones.

#### Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu vartojant įvairias dozes įvairiems navikams gydyti, mažiau kaip 1% pacientų užfiksuota šių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų: pankreatitas, uveitas, demielinizacija, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir atitraukiamojo nervo paralizą), Guillain Barré sindromas, hipopituitarizmas ir miastenijos sindromas.

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina tinkamai iširti pacientą, kad būtų patvirtinta jos etiologija arba paneigtos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos intensyvumą, prireikus laikinai nutraukiamas nivolumabo vartojimas ir skiriama kortikosteroido. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu intensyvi su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija pasikartotų arba pasireikštų gyvybei pavojinga su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija, nivolumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu užfiksuota sunkių su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireikštų sunki su infuzija susijusi reakcija, reikia nutraukti nivolumabo infuziją ir skirti atitinkamą gydymą. Jeigu su infuzija susijusi reakcija buvo lengva arba vidutinė, nivolumabu galima gydyti toliau atidžiai stebint pacientą.

#### Ypatingos populiacijos

Pacientų, kurių pradinė fizinė būklė buvo  $\geq 2$  balų, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse, sergančių autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga bei įtraukimo dieną vartojusių sisteminio poveikio imunosupresantų, I NSCLC klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų rizikos ir naudos santykį.

#### Pacientai, kontroliuojantys natrio kiekį maiste

Kiekviename šio vaistinio preparato ml yra 0,1 mmol (arba 2,5 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

#### Paciento įspėjamoji kortelė

Visi Nivolumab BMS skiriantys gydytojai turi būti susipažinę su gydytojo informacija ir gydymo valdymo gairėmis. Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi aptarti Nivolumab BMS gydymo riziką su pacientu. Pacientui kiekvieną kartą išrašant vaistinį preparatą bus įteikta paciento įspėjamoji kortelė.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nivolumabas yra žmoginis monokloninis antikūnas. Specialių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta. Monokloninių antikūnų citochromo P450 (CYP) fermentai ar kiti vaistinius preparatus metabolizuojantys fermentai nemetabolizuoja, todėl kartu vartojant šiuos fermentus slopinančių ar sužadinančių vaistinių preparatų, poveikis nivolumabo farmakokinetikai nėra tikėtinas.

## Kitokia sąveika

### Sisteminis imuniteto slopinimas

Sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų negalima vartoti prieš pradėdant gydyti nivolumabu, kadangi jie gali trikdyti pastarojo farmakodinaminį veikimą. Vis dėlto sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų galima skirti nivolumabu gydomiems pacientams su imunitetu susijusioms nepageidaujamosioms reakcijoms šalinti. Preliminariais duomenimis, sisteminio poveikio imunosupresantai, paskirti jau vartojant nivolumabą, nekeičia organizmui reaguoti į šį vaistinių preparatą.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie nivolumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad žmogaus IgG4 prasiskverbia pro placentos barjerą, o nivolumabas yra IgG4; dėl to nivolumabas gali pateikti iš moters organizmo į besivystančio vaisiaus organizmą. Nivolumabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo, nebent klinikinė nauda yra didesnė už galimą riziką. Po paskutinės Nivolumab BMS dozės veiksmingą kontracepciją reikia taikyti bent 5 mėnesius.

### Žindymas

Nežinoma, ar nivolumabo išsiskiria į moters pieną. Vis dėlto daugelio vaistinių preparatų, įskaitant antikūnus, gali išsiskirti į moters pieną, todėl pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams at mesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo nivolumabu.

### Vaisingumas

Nivolumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlika, todėl nivolumabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nėra žinomas.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nivolumabo poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas. Vis dėlto dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargio (žr. 4.8 skyrių) pacientams reikia patarti, jog atsargiai vairuotų ar valdytų mechanizmus, kol įsitikins, kad nivolumabas netrukdo to daryti.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Vartojant nivolumabą, dažniausiai pasireiškia su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Dauguma jų, įskaitant sunkias, praėjo pradėjus gydyti atitinkamais vaistiniais preparatais arba nutraukus nivolumabo vartojimą (žr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ žemiau).

Bendrais dviejų 3 fazės žvyninės NSCLC tyrimų (CA209017 ir CA209063) duomenimis, dažniausios ( $\geq 10\%$ ) nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (33%), sumažėjęs apetitas (15%) ir pykinimas (12%). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinės (1 arba 2 laipsnio).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos bendrais CA209017 ir CA209063 tyrimų ( $n = 248$ ), duomenimis pateikiamos 2 lentelėje. Šios reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemas ir dažnį. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai reti ( $< 1/10\,000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.



**2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios žvynine NSCLC sirgusiems pacientams, kurie vartojo 3 mg/kg nivolumabo tyrimų CA209066 ir CA209037 metu**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Nedažni	bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	
Nedažni	histocitinis nekrozinis limfadenitas (Kikuchi limfadenitas)
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Nedažni	anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas, su infuzija susijusi reakcija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažni	hipotireozė
Nedažni	antinksčių nepakankamumas, tiroiditas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	sumažėjęs apetitas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	periferinė neuropatija, galvos skausmas, svaigulys
Nedažni	miastenijos sindromas, polineuropatija
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Nedažni	tachikardija
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Nedažni	vaskulitas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Dažni	pneumonitas, dusulys, kosulys
Nedažni	plaučių infiltracija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	pykinimas
Dažni	viduriavimas, stomatitas, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausa burna
Nedažni	kolitas, dvylikapirštės žarnos opa
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni	išbėrimas, niežulys
Nedažni	dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Dažni	skeleto ir raumenų skausmas <sup>a</sup> , artralgija
Nedažni	reumatinė polimialgija
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Nedažni	tubulointersticinis nefritas, inkstų nepakankamumas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	nuovargis
Dažni	karščiavimas, edema
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažni	padidėjęs AST aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs ALT aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjusi kreatinino koncentracija <sup>b</sup> , sumažėjęs limfocitų kiekis <sup>b</sup> , sumažėjęs trombocitų kiekis <sup>b</sup> , sumažėjusi hemoglobino koncentracija <sup>b</sup> , hiperkalcemija <sup>b</sup> , hipokalcemija <sup>b</sup> , hiperkalemija <sup>b</sup> , hipokalemija <sup>b</sup> , hipomagnezemija <sup>b</sup> , hiponatremija <sup>b</sup>
Dažni	padidėjęs bendro bilirubino kiekis <sup>b</sup> , sumažėjęs absoliutus neutrofilų kiekis <sup>b</sup> , hipermagnezemija <sup>b</sup> , hipernatremija <sup>b</sup>
Nedažni	padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas

<sup>a</sup> Skeleto ir raumenų skausmas yra sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, skeleto ir raumenų diskomfortą, mialgiją, kaklo skausmą, galūnės skausmą, žandikaulio skausmą ir stuburo skausmą.

- <sup>b</sup> Dažnis atitinka dalį pacientų, kurių laboratorinių tyrimų rodmenys pablogėjo, palyginti su pradiniais. Žr. „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas; Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys“ žemiau.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Žemiau pateikiami su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų duomenys gauti stebint pacientus, vartojusius 3 mg/kg nivolumabo dviejų NSCLC tyrimų (CA209017 ir CA209063, žr. 5.1 skyrių) metu. Šių nepageidaujamų reakcijų šalinimo rekomendacijos aprašytos 4.4 skyriuje.

#### Su imunitetu susijęs pneumonitas

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu pneumonitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą, pasireiškė 5,2% (13/248) pacientų. 2 laipsnio ir 3 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 2,8% (7/248) ir 1,6% (4/248) pacientų. 4 ir 5 laipsnio atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota. 1 fazės tyrimo MDX1106-03 metu pneumonitas užfiksuotas 3 iš 37 (8,1%) pacientų (iš jų vienam – 4 laipsnio), sirgusių NSCLC ir vartojusių 3 mg/kg nivolumabo.

Laikotarpio iki pneumonito pasireiškimo mediana buvo 11,6 savaitės (diapazonas – nuo 2,6 iki 85,1). 11 pacientų buvo gydomi didelėmis (atitinkančiomis bent 40 mg prednizono, pradinės dozės mediana buvo 1,1 mg/kg, diapazonas – 0,5-4,0) kortikosteroidų dozėmis laikotarpį, kurio mediana 4,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,6 iki 13,1). 8 pacientams, įskaitant 4 patyrusius 3 laipsnio pneumonitą, dėl jo teko visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą. Šis sutrikimas praėjo visiems 13 pacientų, laikotarpio iki jo išnykimo mediana buvo 3,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,6 iki 13,4).

#### Su imunitetu susijęs kolitas

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu viduriavimas arba kolitas pasireiškė 9,3% (23 iš 248) pacientų. 2 laipsnio ir 3 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 2% (5/248) ir 1,6% (4 iš 248) pacientų. 4 ar 5 laipsnio sutrikimų atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota.

Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 5,6 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 91,0). 3 pacientai, įskaitant 2 patyrusius 3 laipsnio sutrikimų, buvo gydomi didelėmis (atitinkančiomis bent 40 mg prednizono, pradinės dozės mediana buvo 0,6 mg/kg, diapazonas – 0,4-1,3) kortikosteroidų dozėmis laikotarpį, kurio mediana 2 savaitės (diapazonas – nuo 1,4 iki 14,1). Vienam pacientui teko visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą dėl 3 laipsnio viduriavimo. Šie sutrikimai praėjo 19 pacientų (83%), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 2 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 31,0).

#### Su imunitetu susijęs hepatitas

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu kepenų funkcijos tyrimų anomalijų užfiksuota 1,2% (3 iš 248) pacientų. 2 laipsnio atvejų užfiksuota 0,4% (1/248) pacientų. 3-5 laipsnio atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota.

Laikotarpio iki hepatito pasireiškimo mediana buvo 25,1 savaitės (diapazonas – nuo 4,1 iki 31,1). Nė vienas iš šių pacientų didelėmis kortikosteroidų dozėmis nebuvo gydomas. Vienam pacientui teko visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą dėl 2 laipsnio transaminazių koncentracijų padidėjimo. Šie sutrikimai praėjo 2 pacientams (67%), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 4,1 savaitės (diapazonas – nuo 2,9 iki 22,3<sup>+</sup>), „+“ rodo cenzūruotus duomenis.

#### Su imunitetu susijęs nefritas ir sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu 3,2% (8 iš 248) pacientų pasireiškė nefritas arba sutriko inkstų funkcija. 2 laipsnio ir 3 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 1,2% (3/248) ir 0,4% (1 iš 248) pacientų. 4 ar 5 laipsnio nefrito ar inkstų disfunkcijos atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota.

Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 10,5 savaitės (diapazonas – nuo 2,1 iki 27,0). 2 pacientai, įskaitant vieną patyrusį 3 laipsnio sutrikimų (tubulointerstininį nefritą), buvo gydomi didelėmis (atitinkančiomis bent 40 mg prednizono, pradinės dozės mediana buvo 0,8 mg/kg, diapazonas – 0,5-1,2) kortikosteroidų dozėmis laikotarpį, kurio mediana 5,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,9 iki 9,7). Šie sutrikimai praėjo 5 pacientams (71%), įskaitant vienintelį 3 laipsnio atvejį.

laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 5,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,7 iki 37,6<sup>+</sup>), „<sup>+</sup>“ rodo cenzūruotus duomenis.

#### Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu skydliaukės sutrikimų (hipertireozė arba tiroiditas) užfiksuota 4,4% (11 iš 248) pacientų. 2 laipsnio atvejų užfiksuota 3,6% (9/248) pacientų. 3-5 laipsnio skydliaukės sutrikimų atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota. Antinksčių nepakankamumą patyrė 0,4% pacientų (1 iš 248, tai buvo 3 laipsnio atvejais). Hipofizito, cukrinio diabeto ar diabetinės ketoacidozės atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota.

Laikotarpio iki šių endokrinopatijų pasireiškimo mediana buvo 17,8 savaitės (diapazonas – nuo 6,1 iki 33,1). 2 pacientai, įskaitant 1 patyrusį 3 laipsnio antinksčių nepakankamumą, buvo gydomi didelėmis (atitinkančiomis bent 40 mg prednizono, pradinės dozės mediana buvo 1,1 mg/kg, diapazonas – 0,5-1,3) kortikosteroidų dozėmis laikotarpį, kurio mediana 2,7 savaitės (diapazonas – nuo 0,6 iki 4,6). Pacientui, kuriam užfiksuota 3 laipsnio sutrikimų, teko visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą. Šie sutrikimai praėjo 6 pacientams (50%), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 20,6 savaitės (diapazonas – nuo 0,4 iki 47,6<sup>+</sup>), „<sup>+</sup>“ rodo cenzūruotus duomenis.

#### Su imunitetu susijęs išbėrimas

CA209017 ir CA209063 tyrimų metu išbėrė 12,1% (30/248) pacientų. 2 laipsnio ir 3 laipsnio išbėrimo atvejų užfiksuota atitinkamai 1,6% (4/248) ir 0,8% (2/248) pacientų. 4 ir 5 laipsnio išbėrimo atvejų šių tyrimų metu neužfiksuota.

Laikotarpio iki išbėrimo mediana buvo 8,1 savaitės., diapazonas – nuo 0,3 iki 51,9. Nė vienas iš šių pacientų didelėmis kortikosteroidų dozėmis negydytas. Dviem pacientams (vienam patyrusiam 2 laipsnio ir vienam – 3 laipsnio išbėrimą) teko visam laikui nutraukti nivolumabo vartojimą. Šie sutrikimai praėjo 24 pacientams (83%), įskaitant 2 patyrusius 3 laipsnio išbėrimą, laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 5,7 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 46,9<sup>+</sup>), „<sup>+</sup>“ rodo cenzūruotus duomenis.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 1,6% (4 iš 248) pacientų. Vienam iš jų užfiksuota 3 laipsnio anafilaksinė reakcija, kitam – 4 laipsnio padidėjusio jautrumo reakcija. Abiem atvejais vaistinio preparato vartojimą teko nutraukti, o sutrikimai praėjo atitinkamai gydant.

#### Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Tyrimų CA209017 ir CA209063 metu dalis pacientų, kuriems pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nenormalus laboratorinių tyrimų rodmenų pokytis nuo pradinio rodmenų, buvo tokia: 13,2% sumažėjo limfocitų, 9% pasireiškė hiponatremija, po 2,9% – hiperkalcemija ir hiperkalemija, 2,5% sumažėjo hemoglobino (visais atvejais sumažėjimas buvo 3 laipsnio), 2,0% pasireiškė hipokalemija, 1,6% sumažėjo neutrofilų, 1,3% pasireiškė hipomagnezemija, 1,2% – hipokalcemija, 0,8% padidėjo bendro bilirubino koncentracija ir po 0,4% padidėjo AST aktyvumas, sumažėjo trombocitų, pasireiškė hipermagnezemija ir hipernatremija. ALT, šarminės fosfatazės ar kreatinino aktyvumo tolesnio didėjimo pasiekiant 3 ar 4 laipsnį atvejų neužfiksuota.

Tyrimo CA209017 metu nivolumabo grupės pacientams hiperkalcemija pasireiškė dažniau negu docetakselio (atitinkamai 31/130, t.y. 24% ir 9/124, t.y. 7%). Tiksliai jos priežastis nežinoma.

Hiperparatireozės atvejų tyrimo CA209017 metu neužfiksuota, tačiau galima būtų svarstyti, ar nepasireiškė su imunitetu susijusi hiperparatireozė, ypač tais atvejais, kai kartu buvo hipofosfatemija (šio tyrimo metu ji nustatyta 6 hiperkalcemiją patyrusiems pacientams).

#### Imunogeniškumas

Nivolumabas, kaip ir visi kiti terapiniai baltymai, gali sukelti imuninę reakciją. Iš 497 pacientų, kurie vartojo 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimą, 51 (10,3%) elektrocheminiu liuminescenciniu (ECL) metodu rasta gydymo metu susidariusių antikūnų prieš vaistinį preparatą. Vis dėlto nuolat teigiamais buvo laikomi tik 4 pacientai (0,8%). Neutralizuojančių antikūnų rasta tik 5 (1,0%) pacientų teigiamuose antikūnų prieš vaistinį

preparatą mėginuose. Duomenų apie farmakokinetinių ar toksinių savybių pokyčius, susijusius su antikūnų prieš vaistinį preparatą susidarymu, negauta.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų neužfiksuota. Perdozavimo atveju pacientą reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, ir nedelsiant skirti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC17.

#### Veikimo mechanizmas

Nivolumabas yra žmoginis imunoglobulinas G4 (IgG4) – monokloniniai antikūnai (HuMAb), kurie prisijungia prie programuojamo žuvimo (angl. *programmed death*) pirmųjų receptorių (PD-1) ir blokuoja jų sąveiką su PD-L1 ir PD-L2. Nustatyta, kad PD-1 receptorių yra neigiamas T ląstelių aktyvumo reguliatorius, kuris dalyvauja T ląstelių imuninio atsako kontrolėje. Prie PD-1 prisijungus ligandams PD-L1 ar PD-L2, kurie yra išreikšti antigenais pateikiančiose ląstelėse bei gali būti išreikšti navikuose ir kitose jų mikroaplinkos ląstelėse, slopinama T ląstelių proliferacija ir citokinų sekrecija. Nivolumabas stiprina T ląstelių atsaką, įskaitant atsaką į navikus, blokuodamas PD-L1 ir PD-L2 ligandų jungimąsi prie PD-1 receptorių. Tyrimų su singeniniais pelių modeliais metu užblokavus PD-1 aktyvumą, sulėtėdavo navikų augimas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Randomizuotas 3 fazės lyginimo su docetakseliu tyrimas (CA209017)*

Nivolumabo 3 mg/kg vartojimo progresavusio arba metastazavusio žvyninių ląstelių NSCLC monoterapijai saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atliekant 3 fazės randomizuotą aklą tyrimą CA209017. Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, kurių liga progresavo ankstesnės chemoterapijos dviem vaistiniais preparatais platinos pagrindu metu arba vėliau, o fizinė būklė pagal Rytų kooperatyvinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Tiriamieji buvo įtraukiami nepriklausomai nuo PD-L1 būklės. Neįtraukta pacientų, kurie sirgo aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga arba turėjo negydytų metastazių smegenyse. Gydytų metastazių smegenyse turėjusius pacientus buvo leidžiama įtraukti į tyrimą, jeigu jų neurologinė būklė buvo grįžusi į pradinę likus bent 2 savaitėms iki įtraukimo, ir jie nevarė kortikosteroidų arba vartojo pastovią ar mažinamą jų dozę, atitinkančią < 10 mg prednizono per parą.

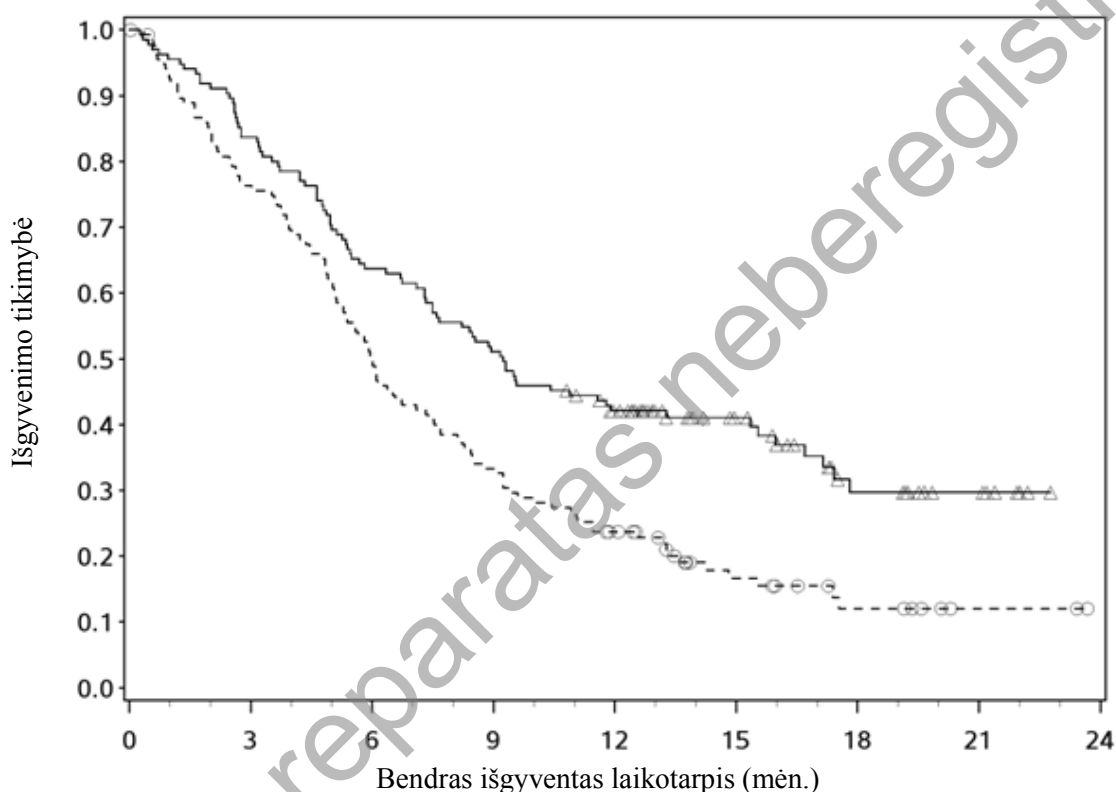
Iš viso 272 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta leisti 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 minučių kas 2 savaites (n = 135) arba 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio kas 3 savaites (n = 137). Gydymas tęstas tol, kol tai buvo kliniškai naudinga arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko vertinimai buvo atliekami remiantis solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1 versija praėjus 9 savaitėms po randomizacijos ir paskui kas 6 savaites. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyventas laikotarpis (angl. *overall survival*, OS), svarbiausios antrinės – objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective response rate*, ORR) ir neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. *Progression-free survival*, PFS) tyrejo

vertinimu. Be to, vertintas simptomų palengvėjimas pagal plaučių vėžio simptomų rodiklį (angl. *Lung Cancer Symptom Score*, toliau – LCSS) ir bendra sveikatos būklė pagal vidutinį simptomų naštos rodiklį ir vizualinę analoginę skalę (angl. *EQ-5D Visual Analogue Scale*, EQ-VAS).

Pradinės į abi grupes įtrauktų pacientų savybės buvo subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – 39-85), 44% pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 11% – 75 metų arba vyresni. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (93%) ir vyrai (76%). 31% sirgo progresuojančia liga ir turėjo užfiksuotą geriausią atsaką į paskutinę gydymo schemą, 45% nivolumabo skirta praėjus iki 3 mėn. po paskutinio ankstesnio gydymo. 24% pacientų pradinė fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 balų ir 76% – 1 balu.

OS kreivės Kaplan-Meier metodu pavaizduotos 1 pav.

1 pav. OS kreivės Kaplan-Meier metodu tyrimo CA209017 duomenimis



Riziką turinčių žmonių skaičius

Nivolumabas 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetakselis	137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△— Nivolumabas 3 mg/kg (86/135 įvykių), mediana – 9,23 (95% PI – nuo 7,33 iki 13,27)

-○- Docetakselis (113/137 įvykių), mediana – 6,01 (95% PI – nuo 5,13 iki 7,33)

Palankus poveikis OS nuosekliai nustatytas visuose pacientų pogrupiuose. Išgyventas laikotarpis pailgėjo nepriklausomai nuo to, ar navikas buvo laikomas PD-L1 teigiamu, ar PD-L1 neigiamu (t.y. ar raiška navikinių ląstelių membranose buvo žemiau ar aukščiau 1%, 5% ar 10% ribos). Vis dėlto šio biologinio žymens (PD-L1 raiškos) vaidmuo pilnai neiširtas.

CA209017 tyrime dalyvavo nedaug 75 metų ir vyresnių pacientų (11 buvo nivolumabo ir 18 – docetakselio grupėje). Skaitine reikšme nivolumabo poveikis buvo silpnesnis pagal šiuos rodiklius: OS (santykinė rizika [HR] – 1,85, 95% PI – nuo 0,76 iki 4,51), PFS (santykinė rizika [HR] – 1,76, 95% PI

– nuo 0,77 iki 4,05) ir ORR (9,1% plg. su 16,7%). Vis dėlto galutinių išvadų iš šių duomenų daryti negalima dėl mažo tiriamųjų skaičiaus.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 3 lentelėje.

**3 lentelė. Veiksmingumo duomenys (tyrimas CA209017)**

	<b>Nivolumabas (n = 135)</b>	<b>Docetakselis (n = 137)</b>
<b>Bendras išgyvenimas</b>		
Įvykiai	86 (63,7)	113 (82,5)
Santykinė rizika (HR)		0,59
96,85% PI		(nuo 0,43 iki 0,81)
p reikšmė		0,0002
Mediana (95% PI) mėn.	9,23 (nuo 7,33 iki 13,27)	6,01 (nuo 5,13 iki 7,33)
Procentas (95% PI) po 12 mėn.	42,1 (nuo 33,7 iki 50,3)	23,7 (nuo 16,9 iki 31,1)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>		
(95% PI)	27 (20,0%) (nuo 13,6 iki 27,7)	12 (8,8%) (nuo 4,6 iki 14,8)
Šansų (odds) santykis (95% PI)		2,64 (nuo 1,27 iki 5,49)
p reikšmė		0,0083
Pilnutinis atsakas (CR)	1 (0,7%)	0
Dalinis atsakas (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabili liga (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	Nepasiekta (nuo 2,9 iki 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (nuo 1,4 <sup>+</sup> iki 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	2,2 (nuo 1,6 iki 11,8)	2,1 (nuo 1,8 iki 9,5)
<b>Išgyvenimas neprogresuojant ligai</b>		
Įvykiai	105 (77,8)	122 (89,1)
Santykinė rizika (HR)		0,62
95% PI		(nuo 0,47 iki 0,81)
p reikšmė		< 0,0004
Mediana (95% PI) mėn.	3,48 (nuo 2,14 iki 4,86)	2,83 (nuo 2,10 iki 3,52)
Procentas (95% PI) po 12 mėn.	20,8 (nuo 14,0 iki 28,4)	6,4 (nuo 2,9 iki 11,8)

Pacientų, kuriems palengvėjo su liga susiję simptomai pagal LCSS skalę, dalis nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo panaši (atitinkamai 18,5% ir 21,2%). Abejų gydymo grupių pacientų vidutinis EQ-VAS rodiklis ilgainiui didėjo – tai rodo geresnę bendrą toliau gydytų pacientų sveikatos būklę.

***Vienos grupės 2 fazės tyrimas (CA209063)***

CA209063 buvo vienos grupės atviras tyrimas. Jame dalyvavo 117 pacientų, sirgusių lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu žvyninių ląstelių NSCLC, kuriems iki tol buvo taikytas dviejų ar daugiau pasirinkimų gydymas. Kiti įtraukimo kriterijai buvo panašūs kaip tyrime CA209017. Bendras atsako dažnis 3 mg/kg nivolumabo vartojusiems pacientams buvo 14,5% (95% PI – nuo 8,7 iki

22,2%), OS mediana – 8,21 mėn. (95% PI – nuo 6,05 iki 10,9 mėn.), PFS mediana – 1,87 mėn. (95% PI – nuo 1,77 iki 3,15 mėn.). PFS vertintas pagal RECIST 1.1 versiją. Apskaičiuota 1 metus išgyvenusių pacientų dalis buvo 41%.

#### Saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams

Bendrų saugumo ar veiksmingumo senyviems ( $\geq 65$  metų) ir jaunesniems ( $< 65$  metų) pacientams skirtumų nenustatyta. 75 metų ir vyresnių pacientų duomenų yra per mažai išvadoms dėl šios populiacijos daryti.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti nivolumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant piktybinius solidinius navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Vartojant nuo 0,1 iki 10 mg/kg nivolumabo dozę, jo farmakokinetika (FK) yra tiesinė. Populiacinė FK analizė parodė, kad nivolumabo klirensas, galutinio pusinio gyvavimo laiko ir vidutinės ekspozicijos geometriniai vidurkiai jo vartojant po 3 mg/kg kas 2 savaites ir esant pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 9,5 ml/val., 26,7 paros ir 75,3  $\mu\text{g/ml}$ .

Nivolumabo klirensas didėjo didėjant kūno svoriui. Dozę koregavus pagal kūno svorį, mažiausia pusiausvyrinė apykaita buvo maždaug vienoda plačiose kūno svorio ribose (34-162 kg).

Nivolumabo metabolizmo mechanizmai nėra apibūdinti. Tikėtina, kad nivolumabas katabolizuojamas į mažus peptidus ir aminorūgštis taip pat, kaip ir endogeninis IgG.

#### Ypatingos populiacijos

Populiacinė FK analizė neparodė amžiaus, lyties, rasės, naviko rūšies, jo dydžio ar sutrikusios kepenų funkcijos įtakos nivolumabo klirensui. Fizinė būklė pagal ECOG, pradinis glomerulų filtracijos greitis (GFG), albumino koncentracija, kūno svoris ir lengvai sutrikusi kepenų funkcija turėjo įtakos nivolumabo klirensui, tačiau ji buvo kliniškai nereikšminga.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis nivolumabo CL buvo įvertintas atlikus populiacinės FK analizę ir palyginus pacientų, kuriems buvo lengvas ( $\text{GFR} < 90$  ir  $\geq 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), vidutinio sunkumo ( $\text{GFG} < 60$  ir  $\geq 30$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) ar sunkus ( $\text{GFG} < 30$  ir  $\geq 15$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) inkstų funkcijos sutrikimas, bei pacientų, kurių inkstų funkcija normali ( $\text{GFG} \geq 90$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 342), duomenis. Palyginus pacientų, kurių inkstų funkcija yra lengvai arba vidutiniškai sutrikusi ir normali, duomenis, kliniškai reikšmingų nivolumabo CL skirtumų nenustatyta. Sunkiai sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų duomenų yra per mažai, kad būtų galima daryti išvadas dėl šios populiacijos (žr. 4.2 skyrių).

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis nivolumabo CL buvo įvertintas atlikus populiacinės FK analizę ir palyginus pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis nuo 1,0 iki 1,5 karto viršija VNR arba AST aktyvumas  $> \text{VNR}$ , remiantis nacionalinio vėžio instituto kepenų funkcijos sutrikimo kriterijais; n = 92), ir pacientų, kurių kepenų funkcija buvo normali (bendras bilirubino kiekis ir AST aktyvumas  $\leq \text{VNR}$ ; n = 804), duomenis. Palyginus pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, duomenis, kliniškai reikšmingų nivolumabo CL skirtumų nenustatyta. Nivolumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis nuo  $> 1,5$  iki 3 kartų viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) ar sunkus (bendras bilirubino kiekis  $> 3$  kartus viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatyta, kad užblokavus PD-L1 signalo perdavimą graužikų vaikingumo modeliuose, sutrinka tolerancija vaisiui, daugiau vaisių žūva. Nivolumabo poveikis prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi buvo įvertintas ištyrus beždžiones, kurios nivolumabo vartojo du kartus per savaitę laikotarpiu nuo organogenezės pradžios pirmame trimestre iki atsivedimo (remiantis AUC, ekspozicija buvo 8 arba 35 kartus didesnė, nei būna žmogui vartojant klinikinę 3 mg/kg dozę). Pradedant nuo trečiojo trimestro, pastebėtas nuo dozės priklausomas vaisių žuvimo ir jauniklių gaišimo padažnėjimas.

Likę nivolumabo vartojusių patelių jaunikliai išgyveno numatytą laikotarpį, su nivolumabo vartojimu susijusių klinikinių požymių, normalaus vystymosi pokyčių, poveikio organų svoriui bei didelių ar mikroskopinių pataloginių pokyčių nenustatyta. Augimo parametrai, kaip ir teratogeninio poveikio, poveikio nervų sistemai ir elgsenai, imuninės sistemos ir klinikinės patologijos parametrai 6 mėnesių postnataliniu laikotarpiu buvo panašūs į atitinkamus kontrolinės grupės rodmenis. Vis dėlto, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą manytina, kad dėl nivolumabo poveikio vaisiui gali padidėti jo imuniteto sutrikimų ar normalaus imuninio atsako pokyčių rizika; PD-1 neturinčioms pelėms nustatyta su imunitetu susijusių sutrikimų.

Nivolumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas  
Natrio chloridas  
Manitolis (E421)  
Penteto rūgštis (dietilenetriaminopentaacto rūgštis)  
Polisorbatas 80  
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. Nivolumab BMS negalima infuzuoti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią intraveninę sistemą.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas  
2 metai.

#### Atidarius

- Mikrobiologiniu požiūriu po flakono atidarymo vaistinį preparatą reikia infuzuoti arba praskiesti ir infuzuoti nedelsiant.

#### Paruošus infuzinį tirpalą

Mikrobiologijos požiūriu preparatą reikia suvartoti nedelsiant.

Nustatyta, kad paruošto, bet nedelsiant nesuvartoto, Nivolumab BMS cheminės ir fizinės savybės 2 °C – 8 °C temperatūroje nuo šviesos apsaugotoje vietoje išlieka stabilios 24 val., o 20 °C – 25 °C temperatūroje kambario šviesoje – ne ilgiau kaip 4 val. (preparato infuzijos laikas turi būti įskaičiuotas į tas 4 val. iš 24 val.).



## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

4 ml koncentrato 10 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir tamsiai mėlyna nuplėšiama plomba (aliuminio). Pakuotėje yra 1 flakonas.

10 ml koncentrato 10 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir pilka nuplėšiama plomba (aliuminio). Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šį vaistinį preparatą vartojimui turi ruošti apmokytas personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač aseptikos atžvilgiu.

### Ruošimas ir vartojimas

#### Dozės apskaičiavimas

Pacientui paskirta dozė išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę. Visai pacientui skirtai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno Nivolumab BMS koncentrato flakono.

- Bendra nivolumabo dozė miligramais mg yra lygi paciento kūno svoriui kg, padaugintam iš paskirtos dozės mg/kg.
- Nivolumab BMS koncentrato tūris reikiamai dozei (ml) paruošti yra lygus bendrai dozei mg, padalintai iš 10 (Nivolumab BMS koncentrato stiprumas yra 10 mg/ml).

#### Paruošimas infuzijai

Ruošdami infuzinį tirpalą, laikykitės aseptikos reikalavimų. Infuzinį tirpalą reikia ruošti laminarinės srovės spintoje arba apsaugotame kabinete, laikantis įprastų saugaus darbo su intraveniniais preparatais taisyklių.

Nivolumab BMS galima infuzuoti į veną:

- neskiestą (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- praskiestą iki ne mažesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos. Galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 iki 10 mg/ml. Nivolumab BMS koncentratą galima skiesti:
  - 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu; arba
  - 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu.

### 1 ETAPAS

- Apžiūrėkite Nivolumab BMS koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. Nivolumab BMS koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių.
- Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą Nivolumab BMS koncentrato tūrį.

### 2 ETAPAS

- Suleiskite koncentratą į sterilų stiklinį buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninę (PVC ar poliolefino) talpyklę.
- Jei reikia, praskieskite reikiamu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

### Vartojimas

Nivolumab BMS infuzinio tirpalo negalima į veną suleisti iš karto ar smūgine doze.

Nivolumab BMS reikia infuzuoti į veną per 60 minučių.

Nivolumab BMS negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Infuzijai naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, mažai baltymus prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 μm.

Nivolumab BMS infuzinis tirpalas yra suderinamas su PVC ir poliolefino talpyklėmis, stiklo buteliukais, PVC infuzinėmis sistemomis ir į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais su polieterio sulfono membranomis, kurių porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm.

Baigus nivolumabo dozės infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu.

### Atliekų tvarkymas

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1026/001-002

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## II PRIEDAS

- A. **BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT), prieš pateikdamas Nivolumab BMS į kiekvienos valstybės narės rinką, turi suderinti su jos įgaliojama institucija mokomosios programos turinį ir formatą, t.y. komunikavimo priemones, platinimo kanalus ir visus kitus aspektus.

Šios mokomosios programos tikslas – pagilinti žinias apie vartojant Nivolumab BMS galimus su imunitetu susijusius nepageidaujamus reiškinius ir jų koregavimo priemones bei pagerinti pacientų ar jų globėjų žinias apie ankstyvuosius nepageidaujamų reiškinių požymius ir simptomus.

RTT privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką tiekiamas Nivolumab BMS, visi sveikatos priežiūros specialistai, galintys skirti šio vaistinio preparato, ir visi pacientai, numatomi juo gydyti, arba jų globėjai galėtų gauti arba gautų šį mokomosios medžiagos komplektą:

- mokomąją medžiagą gydytojams;
- paciento įspėjamąją kortelę.

**Mokomojoje medžiagoje gydytojams turi būti:**

- preparato charakteristikų santrauka;
- nepageidaujamų reakcijų koregavimo vadovas.

Nepageidaujamų reakcijų koregavimo vadove turi būti pateikta žemiau išvardyta pagrindinė informacija.

- Aktuali informacija (pvz., nepageidaujamų reiškinių sunkumas, intensyvumas, dažnis, laikas iki jų pradžios, grįžtamumas, t.y. ko reikia) apie šias saugumo problemas:
  - su imunitetu susijusį pneumonitą;
  - su imunitetu susijusį kolitą;
  - su imunitetu susijusį hepatitą;
  - su imunitetu susijusį nefritą ar inkstų disfunkciją;
  - su imunitetu susijusias endokrinopatijas;
  - su imunitetu susijusį išbėrimą;
  - kitas su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas.
- Išsami informacija apie tai kaip sumažinti šias saugumo problemas tinkamai stebint pacientą ir imantis koregavimo priemonių.
- **Paciento įspėjamoji kortelė**, kurioje pateikta žemiau išvardyta pagrindinė informacija.
- Nivolumab BMS gali padidinti šių sutrikimų riziką:
  - su imunitetu susijusio pneumonito;
  - su imunitetu susijusio kolito;
  - su imunitetu susijusio hepatito;
  - su imunitetu susijusio nefrito ar inkstų disfunkcijos;
  - su imunitetu susijusių endokrinopatijų;
  - su imunitetu susijusio išbėrimo;
  - kitų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų.
- Kilusių vaistinio preparato saugumo problemų požymiai ir simptomai bei kada kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą.
- Nivolumab BMS skiriančio gydytojo kontaktinė informacija.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Rinkodaros teisės turėtojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<p>1. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas: RTT turi pateikti atnaujintus bendro išgyvenimo duomenis, gautus tyrimo CA209017 metu. Tai 3 fazės atsitiktinės atrankos tyrimas lyginant nivolumabo ir docetakselio poveikį pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu žvyninių ląstelių NSCLC, kuris progresavo ankstesnės chemoterapijos dviem vaistiniais preparatais platinos pagrindu metu arba vėliau.</p>	<p>Atnaujinti duomenys turi būti pateikti iki 2015 m. gruodžio 31 d.</p>
<p>2. Išsamiau išnagrinėti biologinių žymenų vertę nivolumabo veiksmingumui numatyti, t.y.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Toliau tirti, kokia riba optimali PD-L1 teigiamumui dabartiniu metodu konstatuoti, kad būtų galima patikslinti jo vertę nivolumabo veiksmingumui numatyti. Šios analizės bus atliekamos progresavusia melanoma sergantiems pacientams tyrimų CA 209037 ir CA209066 metu.</li> <li>2. Toliau tirti kitų (t.y. ne PD-L1 raiškos navikinių ląstelių membranose IHC būdu) biologinių žymenų vertę (pvz., rasti kitus metodus ar testus ir susijusias ribas, kurios galėtų būti jautresnės ir specifiskesnės reakcijai į gydymą numatyti remiantis PD-L1, PD-L2, naviko infiltracija limfocitais su CD8+T tankio matavimu, RNR signatūra ir kt.) nivolumabo veiksmingumui numatyti. Šios papildomos biologinių žymenų analizės atliekamos tyrimų CA209-038 ir CA209-066 metu.</li> <li>3. Poregistracinėje stadijoje atliekant tyrimus CA209009, CA209038 ir CA209064 toliau tirti 1 fazės tyrimų metu nustatytą ryšį tarp PDL-1 ir PDL-2 raiškos.</li> <li>4. Tęsti asociatyvines analizes tarp PDL-1 ir PDL-2 raiškos, atliktas tyrimo CA209-066 metu.</li> <li>5. Poregistracinėje stadijoje atliekant tyrimus CA209-009, CA209-038 ir CA209-064, toliau tirti galimus naviko PD-L1 būklės pokyčius gydymo metu ir (arba) navikui progresuojant.</li> </ol>	<p>2015 m. rugsėjo 30 d.</p> <p>2017 m. rugsėjo 30 d.</p> <p>2017 m. kovo 31 d.</p> <p>2017 m. gruodžio 31 d.</p> <p>2017 m. rugsėjo 30 d.</p>

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**A. ŽENKLINIMAS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
nivolumabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename ml koncentrato yra 10 mg nivolumabo.  
Kiekviename 4 ml flakone yra 40 mg nivolumabo.  
Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg nivolumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas dihidratas, natrio chloridas, manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Tik vienkartiniam vartojimui.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1026/001 – 40 mg flakonas

EU/1/15/1026/002 – 100 mg flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Nivolumab BMS 10 mg/ml sterilus koncentratas  
nivolumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. KITA**

Tik vienkartiniam vartojimui.

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

Vaistinis preparāts nebereģistrētas

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui nivolumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad gydymo metu Jūs visada turėtumėte įspėjamą kortelę kartu su savimi
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.
- 

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Nivolumab BMS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nivolumab BMS
3. Kaip vartoti Nivolumab BMS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nivolumab BMS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Nivolumab BMS ir kam jis vartojamas?

Nivolumab BMS – tai vaistas suaugusiųjų progresavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (tam tikros rūšies plaučių vėžiui) gydyti. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos nivolumabo – monokloninių antikūnų. Monokloniniai antikūnai – tai baltymų rūšis, sukurta kad organizme atpažintų specifinius taikinius ir prisitvirtintų prie jų.

Nivolumabas prisijungia prie taikinių – baltymų, vadinamų programuojamo žuvimo – 1 (PŽ-1) receptoriais, kurie gali išjungti T ląstelių aktyvumą. T ląstelės – tai tam tikri baltieji kraujo kūneliai, priklausantys imuninei (natūralios organizmo apsaugos) sistemai. Prisijungęs prie PŽ-1 receptorių, nivolumabas blokuoja jų veikimą ir neleidžia jiems išjungti T ląstelių. Tai leidžia padidinti pastarųjų aktyvumą prieš plaučių vėžio ląsteles.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Nivolumab BMS

**Nivolumab BMS vartoti negalima:**

- jeigu yra **alergija** nivolumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jei abejojate, **pasitarkite su gydytoju**.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Nivolumab BMS, kadangi šis vaistas gali sukelti:

- **plaučių sutrikimų** (kvėpavimo pasunkėjimą ar kosulį), kurie gali rodyti plaučių uždegimą (pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą);
- **viduriavimą** (vandeningų, skystų ar minkštų išmatų atsiradimą) arba kitokių **žarnų uždegimo** (kolito) simptomų (pilvo skausmą ir gleivių ar kraujo išmatose atsiradimą);
- **kepenų uždegimą (hepatitą)**. Galimi hepatito požymiai ir simptomai yra pakitę kepenų funkcijos rodmenys, geltonos akys ar oda (gelta), skausmas dešinėje pilvo pusėje ir nuovargis;
- **inkstų uždegimą ar kitokių sutrikimų**. Galimi jų požymiai ir simptomai yra pakitę inkstų funkcijos rodmenys ir sumažėjęs šlapimo tūris;

- **hormonus gaminančių liaukų** (hipofizės, skydliaukės, antinksčių) **pažeidimų**, kurie gali sutrikdyti šių liaukų veiklą. Galimi sutrikusios šių liaukų funkcijos požymiai ir simptomai yra labai didelis nuovargis, pakitęs kūno svoris, galvos skausmas ir regos sutrikimai;
- **diabetą** (jo simptomai yra per didelis troškulys, padidėjęs šlapimo kiekis, padidėjęs apetitas ir kartu kūno svorio mažėjimas, nuovargis, mieguistumas, silpnumas, depresija, irzlumas ir prasta bendra savijauta) ar **diabetinę ketoacidozę** (diabeto sukeltą rūgšties kaupimąsi kraujyje);
- **odos uždegimą**, dėl kurio gali išberti ir niežėti.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei atsiras bet kuris iš šių požymių ar simptomų arba jei jie pasunkės. **Nebandykite simptomų lengvinti kitais vaistais patys.** Jūsų gydytojas gali:

- skirti kitų vaistų, kad neatsirastų komplikacijų ir palengvėtų simptomai;
- atidėti kitos Nivolumab BMS dozės vartojimą;
- arba visiškai nutraukti Jūsų gydymą Nivolumab BMS.

Pažymėtina, kad šie požymiai ir simptomai **kartais būna vėlyvi** ir gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas patikrins bendrą Jūsų sveikatos būklę. Be to, gydymo metu Jums bus atliekami **kraujo tyrimai**.

**Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, prieš pradėdami vartoti Nivolumab BMS:**

- jeigu Jūsų **vėžys yra išplitęs į smegenis**;
- jeigu Jūs sergate **autoimunine liga** (ja sergat organizmas puola savas ląsteles);
- jeigu Jūs sergate arba anksčiau sirgote **plaučių uždegimu**;
- jeigu Jūs vartojate arba vartojote **imunitetą slopinančių vaistų**.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Nivolumab BMS vartoti negalima.

#### **Kiti vaistai ir Nivolumab BMS**

**Prieš Jums leidžiant Nivolumab BMS, pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate kokių nors imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., kortikosteroidų), kadangi jie gali trikdyti Nivolumab BMS veikimą. Vis dėlto vartojant Nivolumab BMS gydytojas gali skirti kortikosteroidų, kad susilpnėtų šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti gydymo metu (tokiu atveju įtakos šio vaisto veikimui kortikosteroidai neturės).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kokių kitų vaistų, apie tai **pasakykite gydytojui**. Nepasitarę su gydytoju gydymo metu **nevirtokite jokių kitų vaistų**.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį, apie tai **pasakykite gydytojui**.

**Nėštumo laikotarpiu Nivolumab BMS vartoti negalima**, nebent tai specifiskai nurodė gydytojas. Nivolumab BMS poveikis nėščioms moteris nežinomas, tačiau gali būti, kas šio vaisto veikloji medžiaga nivolumabas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

- Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai gydymo Nivolumab BMS laikotarpiu ir bent 5 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės privalote naudoti **veiksmingą kontracepcijos metodą**.
- Jeigu gydymo Nivolumab BMS pastosite, apie tai **pasakykite gydytojui**.

Ar nivolumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto pavojaus krūtimi maitinamam kūdikiui paneigti negalima. **Paklauskite gydytojo**, ar galite maitinti krūtimi gydymo Nivolumab BMS metu ir po jo.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nivolumabo poveikis gebėjimui atlikti minėtus veiksmus nėra tikėtinas; vis dėlto, vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai, kol įsitikinsite, kad nivolumabas netrukdo to daryti.

#### **Nivolumab BMS sudėtyje yra natrio**

**Pasakykite gydytojui**, jeigu ribojamas natrio (druskos) kiekis Jūsų maiste, prieš pradėdami vartoti Nivolumab BMS. Viename ml šio vaisto koncentrato yra 2,5 mg natrio.

Jūs taip pat galite rasti šią informaciją paciento išpėjamojoje kortelėje, kurią Jums davė Jūsų gydytojas. Svarbu, kad saugotumėte šią išpėjamąją kortelę ir parodytumėte ją savo partneriui ar globėjams.

### 3. Kaip vartoti Nivolumab BMS

#### Kokia Nivolumab BMS dozė vartojama

Nivolumab BMS dozė apskaičiuojama pagal Jūsų kūno svorį. Rekomenduojama vartoti 3 mg nivolumabo kilogramui kūno svorio.

Priklausomai nuo Jums skirtos dozės, reikiamas Nivolumab BMS kiekis prieš vartojimą bus praskiestas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu. Reikiamai Nivolumab BMS dozei gali prireikti daugiau kaip vieno flakono.

#### Kaip vartojamas Nivolumab BMS

Nivolumab BMS bus vartojamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Nivolumab BMS Jums bus kas 2 savaites infuzuojamas (sulašinamas) į veną per 60 minučių. Gydytojas gydymą Nivolumab BMS tęs tol, kol jis išliks Jums naudingas arba kol gydymo pradėsite nebetoleruoti.

#### Praleidus Nivolumab BMS dozę

Labai svarbu laiku atvykti į visus apsilankymus, kurių metu bus lašinamas Nivolumab BMS. Praleidę apsilankymą paklauskite gydytojo, kada reikės vartoti kitą dozę.

#### Nustojus vartoti Nivolumab BMS

Nutraukus gydymą, gali išnykti vaisto poveikis. Nenutraukite Nivolumab BMS vartojimo, nebent tai aptarėte su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jūsų gydymo ar šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydytojas tai aptars su Jumis ir paaiškins apie gydymo riziką ir naudą.

**Žinokite svarbius uždegimo simptomus.** Nivolumab BMS veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairių kūno dalių uždegimą. Uždegimas gali sunkiai pažeisti Jūsų organizmą. Kai kurios uždegiminės ligos gali kelti pavojų gyvybei, dėl jų gali tekti nutraukti gydymą nivolumabu.

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie toliau išvardytą nivolumabo šalutinį poveikį.

#### Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Sumažėjęs apetitas
- Pykinimas
- Nuovargio ar silpnumo pojūtis

#### Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Per silpna skydliaukės veikla, galinti sukelti nuovargį ar kūno svorio padidėjimą
- Nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia rankų ir kojų nejautra, silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas, galvos skausmas ir svaigulys
- Plaučių uždegimas (pneumonitas), kuriam būdingas kosulys ir kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys (dispnėja), kosulys
- Viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausa burna

- Odos išbėrimas, niežulys
- Raumenų, kaulų ir sąnarių skausmas
- Karščiavimas, edema (patinimas)

#### **Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)**

- Bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
- Liga, dėl kurios pasireiškia limfmazgių uždegimas arba jie padidėja (Kikuchi limfadenitas)
- Alerginė reakcija, su vaisto suleidimu susijusios reakcijos  
Sutrikusi antinksčių funkcija, skydliaukės uždegimas
- Liga, dėl kurios raumenys susilpnėja ir greitai pavargta (miastenijos sindromas), pažeidžiami įvairių kūno dalių nervai (dėl to gali susilpnėti jutimai ar sutrikti judesiai)
- Dažni širdies susitraukimai
- Kraujagyslių uždegimas
- Skysčio sankaupos plaučiuose
- Žarnų uždegimas (kolitas), plonųjų žarnų opos
- Dilgėlinė (niežtintis išbėrimas sukietėjusiais iškilais elementais – ruplėmis)
- Raumenų uždegimas, dėl kurio jie skauda arba sustingsta
- Inkstų liga, inkstų nepakankamumas

**Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei Jums pasireikštų kuris nors aukščiau paminėtas šalutinis poveikis. Nebandykite simptomų lengvinti kitais vaistais patys.

#### **Tyrimų rezultatų pokyčiai**

Nivolumab BMS gali pakeisti gydytojo atliekamų tyrimų rezultatus. Tokie pokyčiai yra:

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį), baltųjų kraujo kūnelių (jie svarbūs kovoti su infekcija) ar trombocitų (kraujui krešėti padedančių ląstelių) kiekis;
- nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rodmenys (kepenų fermentų aspartato aminotransferazės, alanino aminotransferazės ar šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, didesnis bilirubino kiekis kraujyje);
- nenormalūs inkstų veiklos tyrimų rodmenys (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- nenormalus kalcio, kalio, magnio ar natrio kiekis kraujyje;
- padidėjęs fermentų, ardančių lipidus ir krakmolą, kiekis.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite **gydytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Nivolumab BMS**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.



## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Nivolumab BMS sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nivolumabas.  
Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 10 mg nivolumabo.  
Kiekviename flakone yra arba 40 mg (4 ml), arba 100 mg (10 ml) nivolumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas, natrio chloridas (žr. 2 skyrių, „Nivolumab BMS sudėtyje yra natrio“), manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbitas 80, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

### Nivolumab BMS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nivolumab BMS koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių.

Pakuotėje yra vienas 4 ml arba vienas 10 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:****Nivololumab BMS ruošimas ir vartojimas**

Šį vaistinį preparatą vartojimui turi ruošti apmokytas personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač aseptikos atžvilgiu.

### Dozės apskaičiavimas

Pacientui **paskirta dozė** išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę. Visai pacientui skirtai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno Nivolumab BMS koncentrato flakono.

- **Bendra nivolumabo dozė** mg yra lygi paciento kūno svoriui kg, padaugintam iš paskirtos dozės mg/kg.
- **Nivolumab BMS koncentrato tūris** reikiamai dozei (ml) paruošti yra lygus bendrai dozei mg, padalintai iš 10 (Nivolumab BMS koncentrato stiprumas yra 10 mg/ml).

### Paruošimas infuzijai

Ruošdami infuzinį tirpalą, **laikykitės aseptikos reikalavimų**. Infuzinį tirpalą reikia ruošti laminarinės srovės spintoje arba apsaugotame kabinete, laikantis įprastų saugaus darbo su intraveniniais preparatais taisyklių.

Nivolumab BMS galima infuzuoti į veną:

- **neskiestą** (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- **praskiestą** iki ne mažesnės kaip 1 mg/ml koncentracijos. Galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 iki 10 mg/ml. Nivolumab BMS koncentratą galima skiesti:
  - 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu; arba
  - 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu.

### 1 ETAPAS

- Apžiūrėkite Nivolumab BMS koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. Nivolumab BMS koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių.
- Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą Nivolumab BMS koncentrato tūrį.

### 2 ETAPAS

- Suleiskite koncentratą į sterilų stiklinį buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninę (PVC ar poliolefino) talpyklę.
- Jei reikia, praskieskite reikiamu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

### Vartojimas

Nivolumab BMS infuzinio tirpalo negalima į veną suleisti iš karto ar smūgine doze.

Nivolumab BMS reikia infuzuoti **į veną per 60 minučių**.

Nivolumab BMS negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistiniais preparatais. Infuzijai naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, mažai baltymus prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 μm.

Nivolumab BMS infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

- PVC talpyklėmis
- poliolefino talpyklėmis;
- stiklo buteliukais;
- PVC infuzinėmis sistemomis;
- Į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais su polieterio sulfono membranomis, kurių porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm.

Baigiant dozės infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu.

### **Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

Nivolumab BMS būtina **laikyti šaldytuve** (2°C-8°C). Flakonus būtina laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Nivolumab BMS negalima užšaldyti.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Nivolumab BMS vartoti negalima. Nivolumab BMS tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

#### Nivolumab BMS infuzinis tirpalas

Nivolumab BMS infuzija turi būti užbaigta per 24 valandas nuo infuzinio tirpalo paruošimo. Jei nevertinama nedelsiant, tirpalą galima laikyti šaldytuve: 2°-8°C temperatūroje ir nuo šviesos apsaugotoje vietoje 24 valandas [iš viso 24 valandų laikotarpio ne ilgiau kaip 4 valandas galima laikyti kambario temperatūroje (20°-25°C) ir aplinkos šviesoje]. Kitu atveju už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

#### **Atliekų tvarkymas**

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.