

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 10 mg.

Un flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.

Un flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.

Nivolumab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal care poate conține câteva particule ușoare. Soluția are un pH de aproximativ 6,0 și osmolalitate de aproximativ 340 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nivolumab BMS este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar scuamos fără celule mici (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Doze

Doza recomandată de Nivolumab BMS este de 3 mg/kg administrată intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind întreruperea permanentă sau temporară a dozelor sunt descrise în Tabelul 1. Recomandările detaliate pentru gestionarea reacțiilor adverse mediate imun sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 1: Modificări recomandate privind tratamentul cu Nivolumab BMS

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul cu Nivolumab BMS până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul cu Nivolumab BMS
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul cu Nivolumab BMS până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul cu Nivolumab BMS
Hepatitis mediată imun	Creștere de grad 2 a concentrației plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe temporar tratamentul cu Nivolumab BMS până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul cu Nivolumab BMS
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe temporar tratamentul cu Nivolumab BMS până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul cu Nivolumab BMS
Endocrinopatii mediate imun	Endocrinopatii simptomatice (inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, insuficiență suprarenaliană și diabet zaharat)	Se întrerupe temporar tratamentul cu Nivolumab BMS până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul cu Nivolumab BMS trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală ^a în condițiile absenței simptomelor
Erupții cutanate mediate imun	Erupții cutanate de grad 3	Se întrerupe temporar doza până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei.
	Erupții cutanate de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul cu Nivolumab BMS

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4*).

^a Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată la pct. 4.4.

De asemenea, tratamentul cu Nivolumab BMS trebuie întrerupt permanent în cazul unor reacții adverse mediate imun de grad 2 sau 3 care persistă în pofida ajustării tratamentului (vezi pct. 4.4) sau în cazul imposibilității reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.

Pacienților tratați cu Nivolumab BMS trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării Nivolumab BMS (vezi, de asemenea, prospectul).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nivolumab BMS la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele provenite de la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab BMS trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab BMS este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata unui interval de 60 de minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, aprotogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab BMS nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Doza totală de Nivolumab BMS necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentrație minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, nivolumab trebuie

întrerupt și administrați corticosteroizi. În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția reducerea dozei acesteia timp de cel puțin o lună. Reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse. Se va adăuga tratament cu rol imunosupresor diferit de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor. Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecțiilor oportuniste.

Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol.

Pneumonită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (simptomatice), trebuie reținută administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Colită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie reținută administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie reținută administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie reținută administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Nefrită sau disfuncție renală mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie reținută administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat și cetoacidoză diabetică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, cum sunt metastazele cerebrale sau boala de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie reținută administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie reținută administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie reținută administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie reținută administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie reținută administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

Erupții cutanate mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun (vezi pct. 4.8). În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar, iar în cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt permanent. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de prednison.

Trebuie exercitată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic.

În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie reținută administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratament medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active sau afecțiuni autoimună, boală pulmonară interstițială simptomatică și cei care au fost tratați cu terapie imunosupresoare sistemică înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice privind NSCLC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu efectuată în mod individual.

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Cardul de atenționare pentru pacient

Toți medicii care prescriu Nivolumab BMS trebuie să fie familiarizați cu Informațiile pentru medic și recomandările privind conduita terapeutică. Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Nivolumab BMS. Pacientului i se va înmâna Cardul de atenționare pentru pacient cu fiecare prescripție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman, astfel încât nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime cu rol în metabolizarea medicamentelor, nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra acestor enzime al medicamentelor administrate concomitent să influențeze profilul farmacocinetic al nivolumab.

Alte forme de interacțiune

Terapie imunosupresoare sistemică

Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înainte de inițierea tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea nivolumab la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice embriofetale (vezi pct. 5.3). Se știe că IgG4 umană traversează placenta, iar nivolumab este o IgG4; prin urmare, există posibilitatea ca nivolumab să fie transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de Nivolumab BMS.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nivolumab se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente, inclusiv anticorpii, pot fi excretate în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul tratamentului cu nivolumab asupra fertilității la cele două sexe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza proprietăților farmacodinamice, este puțin probabil ca nivolumab să influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Nivolumab este cel mai frecvent asociat cu reacții adverse mediate imun. Majoritatea acestora, inclusiv reacțiile severe, s-au remis după inițierea terapiei farmacologice adecvate sau după oprirea utilizării nivolumab (vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

În setul de date cumulat provenite din două studii privind NSCLC scuamos (CA209017 și CA209063), cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$ dintre pacienți) au fost fatigabilitatea (33%), scăderea

apetitului alimentar (15%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat (n=248) provenite din studiile CA209017 și CA209063 sunt prezentate în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Tabelul 2: Reacții adverse raportate la pacienți cu NSCLC scuamos tratați cu nivolumab 3 mg/kg (studiile CA209017 și CA209063)

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	bronșită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Mai puțin frecvente	limfadenită histiocitară necrotizantă (limfadenită Kikuchi)
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	reacție anafilactică, hipersensibilitate, reacție legată de administrarea perfuziei
Tulburări endocrine	
Frecvente	hipotiroidism
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenaliană, tiroidită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	neuropatie periferică, cefalee, amețeli
Mai puțin frecvente	sindrom miastenic, polineuropatie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	tahicardie
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	pneumonită, dispnee, tuse
Mai puțin frecvente	infiltrat pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	diaree, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, xerostomie
Mai puțin frecvente	colită, ulcer duodenal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	erupție cutanată, prurit
Mai puțin frecvente	urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	durere musculoscheletică ^a , artralgie
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială, insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	febră, edem
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	creșterea valorii AST ^b , creșterea valorii ALT ^b , creșterea valorii fosfatazei alcaline ^b , creșterea valorii creatininei ^b , scăderea numărului de limfocite ^b , scăderea numărului de trombocite ^b , scăderea valorii hemoglobinei ^b , hipercalcemie ^b , hipocalcemie ^b , hiperpotasemie ^b , hipopotasemie ^b , hipomagneziemie ^b , hiponatremie ^b
Frecvente	creșterea valorii bilirubinei totale ^b , scăderea numărului absolut de neutrofile ^b , hipermagneziemie ^b , hipernatremie ^b
Mai puțin frecvente	creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei

^a Durerea musculoscheletică este un termen compozit care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculoscheletică toracică, disconfortul musculoscheletic, mialgia, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților, durerea la nivelul maxilarului, durerea la nivelul coloanei vertebrale.

^b Frecvențele reflectă proporția de pacienți care au prezentat o agravare față de momentul inițial a parametrilor de laborator. Vezi mai jos "Descrierea reacțiilor adverse selectate; anomalii ale testelor de laborator".

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Date privind următoarele reacții adverse mediate imun provin de la pacienți cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în două studii privind NSCLC (CA209017 și CA209063, vezi pct. 5.1).

Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Pneumonită mediată imun

În studiile CA209017 și CA209063, incidența pneumonitei, inclusiv afecțiune pulmonară interstițială, a fost de 5,2% (13/248). Evenimente de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 2,8% (7/248) și, respectiv, 1,6% (4/248) dintre pacienți. În aceste studii, nu s-au raportat evenimente de grad 4 sau 5. În studiul de fază 1 MDX1106-03, pneumonita, inclusiv 1 pacient cu eveniment de grad 4, a fost raportată la 3/37 pacienți (8,1%) cu NSCLC tratați cu nivolumab în doză de 3 mg/kg.

Intervalul median până la debut a fost de 11,6 săptămâni (interval: 2,6-85,1). La unsprezece pacienți s-au administrat corticosteroizi în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison) la o doză mediană inițială de 1,1 mg/kg (interval: 0,5-4,0) pentru o durată mediană totală de 4,3 săptămâni (interval: 0,6-13,1). La opt pacienți, inclusiv cei 4 pacienți cu eveniment de grad 3, a fost necesară întreruperea permanentă a tratamentului cu nivolumab din cauza pneumonitei. Remiterea s-a obținut la toți cei 13 pacienți, intervalul median până la obținerea remiterii fiind de 3,9 săptămâni (interval: 0,6-13,4).

Colită mediată imun

În studiile CA209017 și CA209063, incidența diareei sau colitei a fost de 9,3% (23/248). Evenimente de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 2% (5/248) și, respectiv, 1,6% (4/248) dintre pacienți. În aceste studii, nu s-au raportat evenimente de grad 4 sau 5.

Intervalul median până la debut a fost de 5,6 săptămâni (interval: 0,1-91,0). La trei pacienți, inclusiv 2 pacienți cu eveniment de grad 3, s-au administrat corticosteroizi în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison) la o doză mediană inițială de 0,6 mg/kg (interval: 0,4-1,3) pentru o durată mediană de 2,0 săptămâni (interval: 1,4-14,1). La un pacient a fost necesară întreruperea permanentă a tratamentului cu nivolumab din cauza diareei de grad 3. Remiterea s-a obținut la 19 pacienți (83%), intervalul median până la obținerea remiterii fiind de 2,0 săptămâni (interval: 0,1-31,0).

Hepatită mediată imun

În studiile CA209017 și CA209063, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 1,2% (3/248). Evenimente de grad 2 au fost raportate la 0,4% (1/248) dintre pacienți. În aceste studii, nu s-au raportat evenimente de grad 3-5.

Intervalul median până la debut a fost de 25,1 săptămâni (interval: 4,1-31,1). La nici unul dintre acești pacienți nu s-au administrat corticosteroizi în doze mari. La un pacient a fost necesară întreruperea permanentă a tratamentului cu nivolumab din cauza creșterilor de grad 2 ale transaminazelor. Remiterea s-a obținut la 2 pacienți (67%), intervalul median până la obținerea remiterii fiind de 4,1 săptămâni (interval: 2,9-22,3⁺); ⁺denotă o observație cenzurată.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

În studiile CA209017 și CA209063, incidența nefritei sau a disfuncției renale a fost de 3,2% (8/248). Evenimente de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 1,2% (3/248) și, respectiv, 0,4% (1/248) dintre pacienți. În aceste studii, nu s-a raportat nefrită sau disfuncție renală de grad 4 sau 5.

Intervalul median până la debut a fost de 10,5 săptămâni (interval: 2,1-27,0). La doi pacienți, inclusiv pacientul cu eveniment de grad 3 (nefrită tubulointerstițială), s-au administrat corticosteroizi în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison) la o doză mediană inițială de 0,8 mg/kg (interval: 0,5-1,2) pentru o durată mediană de 5,3 săptămâni (interval: 0,9-9,7). Remiterea s-a obținut la 5 pacienți (71%), inclusiv în cazul evenimentului de grad 3, intervalul median până la obținerea remiterii fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,7-37,6⁺); ⁺denotă o observație cenzurată.

Endocrinopatii mediate imun

În studiile CA209017 și CA209063, incidența tulburărilor tiroidiene, inclusiv hipotiroidism sau tiroidită, a fost de 4,4% (11/248). Evenimente de grad 2 au fost raportate la 3,6% (9/248) dintre pacienți. Nu s-au raportat tulburări tiroidiene de grad 3-5. Incidența insuficienței suprarenaliene a fost de 0,4% (1/248; grad 3). Nu au fost raportate hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică în aceste studii.

Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 17,8 săptămâni (interval: 6,1-33,1). La trei pacienți, inclusiv pacientul cu insuficiență suprarenaliană de grad 3, s-au administrat corticosteroizi în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison) la o doză mediană inițială de 1,1 mg/kg (interval: 0,5-1,3) pentru o durată de 2,7 săptămâni (interval: 0,6-4,6). În cazul evenimentului de grad 3, a fost necesară întreruperea permanentă a tratamentului cu nivolumab. Remiterea s-a obținut la 6 pacienți (50%), intervalul median până la obținerea remiterii fiind de 20,6 săptămâni (0,4-47,6⁺); ⁺denotă o observație cenzurată.

Erupții cutanate mediate imun

În studiile CA209017 și CA209063, incidența erupțiilor cutanate a fost de 12,1% (30/248). Evenimente de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 1,6% (4/248) și, respectiv, 0,8% (2/248) dintre pacienți. Nu au fost raportate evenimente de grad 4 sau 5 în aceste studii.

Intervalul median până la debut a fost de 8,1 săptămâni (interval: 0,3-51,9). La nici unul dintre acești pacienți nu s-au administrat corticosteroizi în doze mari. La doi pacienți (1 pacient cu erupție cutanată de grad 2 și 1 pacient cu erupție cutanată de grad 3) a fost necesară întreruperea permanentă a tratamentului cu nivolumab. Remiterea s-a obținut la 24 pacienți (83%), inclusiv în cazul celor 2 pacienți cu eveniment de grad 3, intervalul median până la obținerea remiterii fiind de 5,7 săptămâni (interval: 0,1-46,9⁺); ⁺denotă o observație cenzurată.

Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile CA209017 și CA209063, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 1,6% (4/248). Reacția anafilactică de grad 3 și reacția de hipersensibilitate de grad 4 au fost raportate, fiecare, la 1 pacient; ambele evenimente au dus la întreruperea tratamentului și s-au remis în urma tratamentului.

Anomalii ale testelor de laborator

În studiile CA209017 și CA209063, proporția de pacienți care au prezentat o modificare față de momentul inițial a rezultatelor investigațiilor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 13,2% pentru scăderea numărului limfocitelor, 9% pentru hiponatremie, 2,9% pentru hipercalcemie și hiperpotasemie, 2,5% pentru scăderea valorii hemoglobinei (toate evenimentele de grad 3), 2,0% pentru hipopotasemie, 1,6% pentru scăderea numărului de neutrofile, 1,3% pentru hipomagneziemie, 1,2% pentru hipocalcemie, 0,8% pentru creșterea valorii bilirubinei totale și 0,4% pentru creșterea valorii AST, scăderea numărului trombocitelor, hipermagneziemie și hipernatremie. Nu au existat evenimente de grad 3 sau 4 în ceea ce privește creșterea valorii ALT, creșterea valorii fosfatazei alcaline și creșterea valorii creatininei.

În studiul CA209107, hipercalcemia a fost raportată cu o frecvență mai mare în grupul de tratament cu nivolumab (31/130, 24%) decât în cel la care s-a administrat docetaxel (9/124, 7%). Nu se cunoaște cauza exactă. Deși nu a fost raportat hiperparatiroidismul în studiul CA209107, hiperparatiroidismul mediat imun poate fi luat în considerare mai ales dacă se asociază cu hipofosfatemie (raportată în acest studiu la 6 pacienți cu hipercalcemie).

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea unui răspuns imun la nivolumab. Dintre cei 497 de pacienți tratați cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și care au fost evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament, 51 pacienți (10,3%) au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament conform testării prin electrochemiluminiscență (ECL). Numai 4 pacienți (0,8%) au avut status persistent pozitiv. Anticorpii neutralizanți au fost depistați la numai 5 (1,0% din total)

dintre pacienții cu anticorpi anti-medicament prezenți. Nu au existat dovezi de modificare a profilului farmacocinetic sau profil de toxicitate asociat apariției anticorpilor anti-medicament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC17.

Mecanism de acțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman (HuMAb - human monoclonal antibody) de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un factor negativ de reglare a activității celulelor T, care s-a demonstrat că este implicat în controlul răspunsurilor imune mediate de celulele T. Legarea PD-1 de liganzii acestuia PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celule de tip antigen și pot fi exprimați la nivel tumoral sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Nivolumab potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv răspunsurile împotriva tumorilor, prin blocarea exercitată asupra legării PD-1 de cei doi liganzi PD-L1 și PD-L2. În modelele murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209017)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul NSCLC scuamos avansat sau metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209017). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după un regim de chimioterapie anterior bazat pe dublete ale platinei și un scor de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 sau 1. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică sau cei cu metastaze cerebrale netratate au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu <10 mg prednison zilnic.

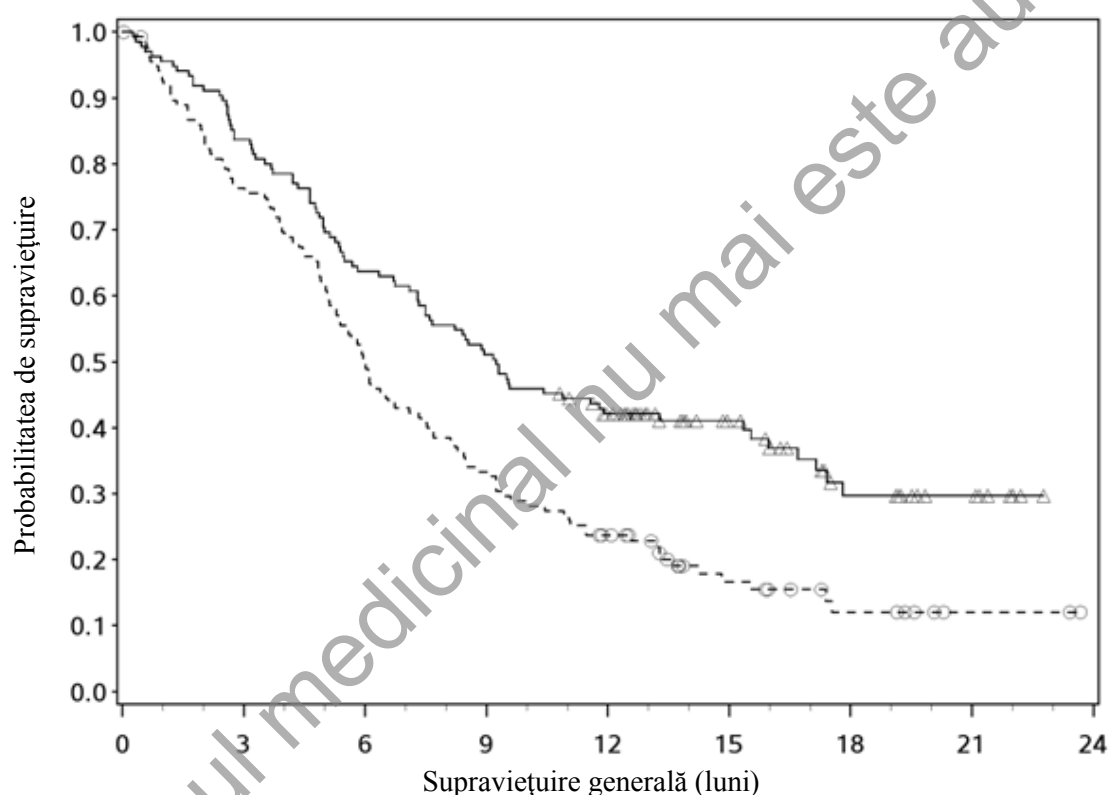
În total, 272 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 135) pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel (n = 137) în doză de 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când acesta nu a mai fost tolerat. Evaluările tumorii, conform Criteriilor pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni ulterior. Parametrul de măsurare a rezultatului principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea generală (SG). Parametrii cheie ai rezultatului secundar privind eficacitatea au fost rata de răspuns

obiectiv (RRO), conform evaluării de către investigator, și supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP). În plus, ameliorarea simptomatologiei și starea generală de sănătate au fost evaluate folosind indicele de evaluare a impactului mediu al simptomelor LCSS (Lung Cancer Symptom Score, Scorul pentru simptome în cancerul pulmonar) și, respectiv, Scala vizuală analogă EQ-5D (EQ-VAS, *Visual Analogue Scale*).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 39-85), 44% având vârsta ≥ 65 de ani și 11% ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (93%) și de sex masculin (76%). La o proporție de 31% dintre pacienți progresia bolii a fost raportată drept cel mai bun răspuns la schema de tratament anterioară cea mai recentă, iar 45% au fost tratați cu nivolumab în interval de 3 luni după încheierea tratamentului anterior cel mai recent. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (24%) sau 1 (76%).

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (studiul CA209017)



Număr de subiecți cu risc

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 (evenimente: 86/135), valoare mediană și Î 95%: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (evenimente: 113/137), valoare mediană și Î 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

Beneficiul observat asociat SG a fost demonstrat constant pentru subgrupuri de pacienți. Beneficiul privind supraviețuirea a fost observat indiferent dacă pacienții au avut tumori clasificate ca PD-L1 negativ sau PD-L1 pozitiv (valoarea limită a expresiei la nivelul membranei tumorale de 1%, 5% sau 10%). Cu toate acestea, nu a fost în totalitate elucidat rolul acestui biomarker (expresia PD-L1).

Studiul CA209017 a înrolat un număr limitat de pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani (11 pacienți în grupul de tratament cu nivolumab și 18 pacienți în grupul de tratament cu docetaxel). Din punct de vedere numeric, nivolumab a avut un impact mai mic asupra SG (RR 1,85; Î 95%: 0,76; 4,51), SFP

(RR=1,76; Î 95%: 0,77; 4,05) și RRO (9,1% vs 16,7%). Din cauza dimensiunii reduse a eșantionului, nu se pot formula concluzii definitive din aceste date.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea (studiul CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	86 (63,7)	113 (82,5)
Riscul relativ		0,59
Î 96,85%		(0,43; 0,81)
Valoarea p		0,0002
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Rata (Î 95%) la 12 luni	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Răspuns obiectiv confirmat		
(Î 95%)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Raportul probabilităților (OR - odds ratio) (Î 95%)		2,64 (1,27; 5,49)
Valoarea p		0,0083
Răspuns complet (RC)	1 (0,7%)	0
Răspuns parțial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Boală stabilă (BS)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Progresia fără supraviețuire		
Evenimente	105 (77,8)	122 (89,1)
Riscul relativ		0,62
Î 95%		(0,47; 0,81)
Valoarea p		< 0,0004
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Rata (Î 95%) la 12 luni	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Rata de ameliorare a simptomatologiei asociate bolii, determinată conform LCSS, a fost similară între grupul de tratament cu nivolumab (18,5%) și cel în care s-a administrat docetaxel (21,2%). Valoarea medie conform EQ-VAS a crescut în timp pentru ambele grupuri de tratament, indicând o stare generală de sănătate mai bună pentru pacienții care au continuat tratamentul.

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209063)

Studiul CA209063 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat la 117 pacienți cu NSCLC scuamos local avansat sau metastazat după 2 sau mai multe linii de terapie; altfel, s-au aplicat criteriile de includere similare cu cele din studiul CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a arătat o rată de răspuns global de 14,5% (Î 95%: 8,7-22,2%), o valoare mediană a SG de 8,21 luni (Î 95%: 6,05-10,9 luni) și o valoare mediană a SFP de 1,87 luni (Î 95%: 1,77-3,15 luni). SFP a fost evaluată conform criteriilor RECIST versiunea 1.1. Rata de supraviețuire estimată la 1 an a fost de 41%.

Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici

Nu au fost raportate diferențe privind siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și cei mai tineri (< 65 de ani). Datele provenite de la pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu nivolumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor solide maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic (FC) al nivolumab este linear în intervalul de doze 0,1 până la 10 mg/kg. Media geometrică a clearance-ului (CL), timpul de înjumătățire plasmatică terminal și expunerea medie la starea de echilibru corespunzătoare dozei de nivolumab de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni au fost de 9,5 ml/oră, 26,7 zile și, respectiv, 75,3 μg/ml conform unei analize de FC populațională.

A existat o creștere a CL nivolumab pentru valori mai mari ale greutateii corporale. Administrarea normalizată în funcție de greutatea corporală a produs concentrații minime aproximativ uniforme la starea de echilibru pentru o gamă largă de valori ale greutateii corporale (34-162 kg).

Calea metabolică a nivolumab nu a fost caracterizată. Se așteaptă ca nivolumab să fie degradat în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi pe căi catabolice în manieră similară IgG endogene.

Grupe speciale de pacienți

O analiză de FC populațională a sugerat că nu există nicio diferență în ceea ce privește CL nivolumab în funcție de vârstă, sex, rasă, tipul tumorii, dimensiunea tumorii și de gradul insuficienței hepatice. Deși scorul de performanță ECOG, valoarea inițială a ratei de filtrare glomerulară (RFG), albumina, greutatea corporală și insuficiența hepatică ușoară au avut efect asupra CL nivolumab, efectul nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra CL nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (RFG < 90 și ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderată (RFG < 60 și ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) sau severă (RFG < 30 și ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) în analizele de FC populațională. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește CL nivolumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Datele privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra CL nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $1,0 \times$ până la $1,5 \times$ LSVN sau AST > LSVN definită folosind criteriile Institutului Național pentru Cancer [*National Cancer Institute*] pentru evaluarea disfuncției hepatice; n = 92) comparativ cu cei cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și AST ≤ LSVN; n = 804) în analizele de FC populațională. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește CL nivolumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Nivolumab nu a fost investigat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > $1,5 \times$ până la $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) sau severă (bilirubina totală > $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat în modele gestaționale murine că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de pierdere fetală. Efectele nivolumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost evaluate la maimuțe tratate cu nivolumab de două ori pe săptămână de la începutul organogenezei în primul trimestru până la naștere, la niveluri de expunere de 8 sau 35 de ori mai mari decât cele observate pentru doza clinică de 3 mg/kg de nivolumab (pe baza

ASC). S-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor fetale și mortalitate neonatală crescută începând cu al treilea trimestru.

Restul puilor născuți din femele tratate cu nivolumab au supraviețuit până la avortul programat, fără semne clinice, afectarea dezvoltării normale, efecte asupra greutății organelor sau modificări patologice macroscopice și microscopice asociate tratamentului. Rezultatele asociate indicilor de creștere, dar și parametrilor teratogeni, neurocomportamentali, imunologici și clinici pe durata perioadei postnatale de 6 luni au fost comparabile cu grupul de control. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, expunerea fetală la nivolumab poate crește riscul de apariție a tulburărilor mediate imun sau de modificare a răspunsului imun și tulburări mediate imun au fost raportate la șoarecii cu inactivarea genei care codifică pentru PD-1.

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Manitol (E421)
Acid pentetic (acid dietilentriaminopentaacetic)
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea nivelului de pH)
Acid clorhidric (pentru ajustarea nivelului de pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Nivolumab BMS nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat.

După pregătirea soluției perfuzabile

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie administrat imediat.

Dacă nu poate fi administrat imediat, stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării Nivolumab BMS a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, protejat de lumină, și timp de maxim 4 ore la temperaturi de 20°C până la 25°C și în condițiile de iluminare a camerei (această durată de 4 ore din totalul de 24 de ore trebuie să includă perioada de administrare a medicamentului).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după pregătirea soluției perfuzabile, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

4 ml de concentrat în flacon de 10 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil de culoare albastru închis (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

10 ml de concentrat în flacon de 10 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil de culoare gri (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile de asepsie.

Pregătire și administrare

Calcularea dozei

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată. Pentru administrarea dozei totale pentru un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de Nivolumab BMS concentrat.

- Doza totală de nivolumab exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- Volumul de Nivolumab BMS concentrat pentru pregătirea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 10 (concentrația Nivolumab BMS concentrat este de 10 mg/ml).

Pregătirea soluției perfuzabile

Pregătirea soluției perfuzabile se face prin respectarea tehnicilor de asepsie. Soluția perfuzabilă trebuie pregătită în hotă cu flux laminar sau nișă de laborator de siguranță microbiologică folosind precauțiile standard pentru manipularea în condiții de siguranță a medicamentelor cu administrare intravenoasă.

Nivolumab BMS poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:

- fără diluare, după transferul într-un recipient pentru perfuzare folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- după diluarea până la concentrații minime de 1 mg/ml. Concentrația soluției perfuzabile finale trebuie să fie între 1 și 10 mg/ml. Concentratul Nivolumab BMS poate fi diluat cu:
 - soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
 - soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

PASUL 1

- Inspectați concentratul Nivolumab BMS pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Concentratul Nivolumab BMS este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal care poate conține câteva particule ușoare.
- Extrageți volumul necesar de concentrat Nivolumab BMS folosind o seringă sterilă adecvată.

PASUL 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sterilă goală sau recipient steril pentru soluție intravenoasă, gol (din PVC sau poliiolefină).
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Amestecați încet soluția perfuzabilă prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Administrare

Perfuzia cu Nivolumab BMS nu trebuie administrată în bolus intravenos sau injectabil.

Perfuzia cu Nivolumab BMS se administrează intravenos pe durata a 60 de minute.

Perfuzia cu Nivolumab BMS nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente folosind aceeași linie intravenoasă. Se folosește o altă linie perfuzabilă în vederea administrării.

Se utilizează un set perfuzabil și un filtru încorporat, steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă Nivolumab BMS este compatibilă cu recipiente din PVC și poliolefină, flacoane din sticlă, seturi pentru perfuzie din PVC și filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă cu dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm.

După administrarea dozei de nivolumab, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Eliminare

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1026/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea produsului Nivolumab BMS în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă conținutul și formatul

programului educațional, incluzând comunicarea cu media, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop creșterea gradului de conștientizare privind evenimentele adverse posibil mediate imun asociate cu utilizarea Nivolumab BMS, modalitatea de gestionare a acestora și creșterea gradului de conștientizare al pacienților sau aparținătorilor acestora asupra semnelor și simptomelor timpurii relevante pentru aceste evenimente adverse.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care Nivolumab BMS este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/aparținătorii care se așteaptă să prescrie și să utilizeze Nivolumab BMS au acces la/li se pune la dispoziție următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Card de atenționare pentru pacient

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul de gestionare a reacției adverse

Ghidul de gestionare a reacției adverse trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații relevante (de exemplu gravitate, severitate, frecvență, timpul până la debut, reversibilitatea EA după caz) pentru următoarele probleme referitoare la siguranță:
 - Pneumonită mediată imun
 - Colită mediată imun
 - Hepatită mediată imun
 - Nefrită și disfuncție renală mediate imun
 - Endocrinopatii mediate imun
 - Erupții cutanate mediate imun
 - Alte RA mediate imune
- Detalii privind minimizarea problemelor referitoare la siguranță prin monitorizare adecvată și conduită terapeutică
- **Cardul de atenționare pentru pacient** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:
- Faptul că tratamentul cu Nivolumab BMS poate crește riscul de:
 - Pneumonită mediată imun
 - Colită mediată imun
 - Hepatită mediată imun
 - Nefrită și disfuncție renală mediate imun
 - Endocrinopatii mediate imun
 - Erupții cutanate mediate imun
 - Alte RA mediate imune
- Semne sau simptome ale problemelor referitoare la siguranță și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
- Detaliile de contact ale medicului care prescrie Nivolumab BMS

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
1. Studiul privind eficacitatea efectuat post-autorizare: DAPP trebuie să depună datele actualizate privind SG pentru studiul CA209017: un studiu de fază 3, randomizat privind administrarea nivolumab comparativ cu docetaxel la subiecți cu NSCLC scuamos local avansat sau metastazat care au prezentat o progresie a afecțiunii înainte sau după un regim de chimioterapie anterior bazat pe dublete ale platinei.	Datele actualizate trebuie depuse până la data de 31 Decembrie 2015.
2. Valoarea biomarkerilor privind predicția eficacității tratamentului cu nivolumab trebuie studiată ulterior, în special: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pentru a continua studierea valorii limită optime privind pozitivitatea PD-L1 pe baza metodei curente de testare utilizată pentru a elucida în continuare valoarea sa privind predicția eficacității tratamentului cu nivolumab. Aceste analize vor fi efectuate în studiile CA209037 și CA209066 la pacienți cu melanom în stadiu avansat. 2. Pentru a investiga în continuare valoarea biomarkerilor, alta decât statusul expresiei PD-L1 la nivelul membranei celulei tumorale prin IHC (de exemplu alte metode / teste, și valorile limită asociate, care s-ar putea dovedi mai sensibile și specifice în estimarea răspunsului la tratament pe baza PD-L1, PD-L2, limfocitelor care infiltrază tumora cu măsurarea densității CD8+T, semnătura ARN, etc.) privind predicția eficacității tratamentului cu nivolumab. Aceste testări suplimentare ale biomarkerilor apar în contextul studiului CA209-038 și studiului CA209-066. 3. Pentru a investiga în continuare după aprobare relația dintre expresia PD-L1 și PD-L2 în faza 1 (CA209009, CA209038 și CA209064). 4. Pentru a investiga în continuare analizele asociative dintre expresia PD-L1 și PD-L2 efectuate în studiul CA209-066. 5. Pentru a investiga în continuare după aprobare modificarea posibilă în ceea ce privește statusul PD-L1 al tumorii pe durata tratamentului și/sau progresia tumorii în studiile CA209-009, CA209-038 și CA209-064. 	<p>30 Septembrie 2015</p> <p>30 Septembrie 2017</p> <p>31 Martie 2017</p> <p>31 Decembrie 2017</p> <p>30 Septembrie 2017</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
nivolumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 10 mg.
Fiecare flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.
Fiecare flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pentru utilizare unică

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1026/001 flacon a 40 mg
EU/1/15/1026/002 flacon a 100 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrat steril
nivolumab
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru utilizare unică

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nivolumab BMS 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nivolumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați cu dumneavoastră Cardul de atenționare pentru pacient pe parcursul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nivolumab BMS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nivolumab BMS
3. Cum să utilizați Nivolumab BMS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nivolumab BMS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nivolumab BMS și pentru ce se utilizează

Nivolumab BMS este un medicament utilizat în tratamentul cancerului de plămân fără celule mici în stadiu avansat (un tip de cancer pulmonar) la adulți. Conține substanța activă nivolumab, care este un anticorp monoclonal, adică un tip de proteină concepută pentru a recunoaște și a se lega de o substanță țintă specifică din organism.

Nivolumab se leagă de o proteină țintă denumită receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) care poate opri activitatea celulelor T (un tip de celule albe din sânge care sunt parte a sistemului imunitar, mecanismul natural de apărare al organismului). Prin legarea de PD-1, nivolumab blochează acțiunea acestuia și previne oprirea activității celulelor T. Aceasta ajută la creșterea activității lor împotriva celulelor canceroase din plămân.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nivolumab BMS

Nu trebuie să vi se administreze Nivolumab BMS

- dacă sunteți **alergic** la nivolumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 "Conținutul ambalajului și alte informații"). **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Nivolumab BMS, adresați-vă medicului dumneavoastră deoarece acesta poate cauza:

- **Probleme ale plămânilor dumneavoastră** cum sunt respirație dificilă sau tuse. Acestea pot fi semne ale inflamației plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială).
- **Diaree** (scaune apoase, nelegate sau moi) sau orice simptome care indică o **inflamație a intestinelor** (colită), cum sunt durere de stomac și prezența de mucus sau sânge în scaun.

- **Inflamație a ficatului (hepatită).** Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate anormale ale testelor de evaluare a funcției ficatului, colorarea în galben a albului ochiului sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a abdomenului sau oboseală.
- **Inflamație sau probleme la nivelul rinichilor dumneavoastră.** Semnele și simptomele pot include rezultate anormale ale testelor de evaluare a funcției rinichilor sau scăderea volumului de urină.
- **Probleme ale glandelor dumneavoastră producătoare de hormoni** (inclusiv glanda pituitară, tiroidă și glandele suprarenale) care pot afecta funcționarea acestora. Semnele și simptomele care indică faptul că aceste glande nu funcționează corect pot include fatigabilitate (oboseală extremă), modificări ale greutateii corporale sau durere de cap și tulburări de vedere.
- **Diabet zaharat** (simptomele includ senzație excesivă de sete, eliminarea unei cantități mult mai mari de urină, creșterea poftei de mâncare însoțită de scădere în greutate, senzație de oboseală, somnolență, slăbiciune, depresie, iritabilitate și stare generală de rău) sau **cetoacidoză diabetică** (prezența de acid în sânge din cauza diabetului zaharat).
- **Inflamație a pielii** care poate duce la erupții pe piele și mâncărime.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne sau simptome sau dacă acestea se agravează. **Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.** Este posibil ca medicul dumneavoastră

- să vă recomande alte medicamente pentru a preveni apariția complicațiilor și pentru a vă ameliora simptomele,
- să nu vă administreze următoarea doză de Nivolumab BMS,
- sau să oprească definitiv tratamentul cu Nivolumab BMS.

Trebuie să știți faptul că aceste semne și simptome apar **uneori cu întârziere** și că pot apărea la câteva săptămâni sau luni după ultima doză administrată. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. De asemenea, pe durata tratamentului vi se vor efectua **analize de sânge**.

Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Nivolumab BMS dacă:

- vi s-a spus că prezentați **extinderea la nivelul creierului a cancerului** de care suferiți;
- aveți o **boală autoimună** (o boală în care organismul își atacă celulele proprii);
- ați mai avut în trecut **inflamație a plămânilor**;
- ați luat **medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar**.

Copii și adolescenți

Nivolumab BMS nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Nivolumab BMS împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra Nivolumab BMS, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Nivolumab BMS. Cu toate acestea, după ce primiți tratament cu Nivolumab BMS, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă dea corticosteroizi pentru a diminua orice reacții adverse care pot apărea pe durata tratamentului, iar aceasta nu va influența în niciun fel efectul medicamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. **Nu luați orice alte medicamente** în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați.

Nu utilizați Nivolumab BMS dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă spune în mod specific acest lucru. Nu se cunosc efectele tratamentului cu Nivolumab BMS la gravide, însă este posibil ca substanța activă, nivolumab, să aibă efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut.

- Trebuie să utilizați **metode eficiente de contracepție** pe durata tratamentului cu Nivolumab BMS și timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză de Nivolumab BMS, dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata utilizării Nivolumab BMS, **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu se știe dacă nivolumab trece în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru un sugar alăptat. **Întrebați-l pe medicul dumneavoastră** dacă puteți alăpta pe durata tratamentului cu Nivolumab BMS sau după încheierea acestuia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca nivolumab să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, fiți precauți când efectuați aceste activități până vă asigurați că nivolumab nu are o influență dăunătoare asupra dumneavoastră.

Nivolumab BMS conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricție de sare (cu un conținut redus de sare) înainte de a vi se administra Nivolumab BMS. Acest medicament conține 2,5 mg sodiu la fiecare ml de concentrat.

Veți găsi această informație și pe Cardul de atenționare pentru pacient care v-a fost înmănat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card de atenționare și să îl arătați partenerului/partenerei dumneavoastră sau persoanelor care vă acordă îngrijire.

3. Cum să utilizați Nivolumab BMS

Ce doză de Nivolumab BMS se administrează

Doza de Nivolumab BMS care vi se va administra se va calcula în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală.

În funcție de doza dumneavoastră, cantitatea necesară de Nivolumab BMS va fi diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile înainte de utilizare. Este posibil să se utilizeze mai mult de un flacon de Nivolumab BMS pentru obținerea dozei necesare.

Cum se administrează Nivolumab BMS

Vi se va administra tratamentul cu Nivolumab BMS într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

Nivolumab BMS vi se va administra sub forma unei perfuzii într-o venă (intravenos) pe durata unui interval de 60 de minute, la fiecare 2 săptămâni. Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze Nivolumab BMS atât timp cât veți avea beneficii ale tratamentului sau până când nu îl mai tolerați.

Dacă omiteți o doză de Nivolumab BMS

Este foarte important să vă prezentați la toate programările pentru administrarea Nivolumab BMS. Dacă nu vă prezentați la o programare, întrebați medicul dumneavoastră când să programați administrarea dozei următoare.

Dacă încetați să utilizați Nivolumab BMS

Oprirea tratamentului poate opri manifestarea efectului medicamentului. Nu opriți tratamentul cu Nivolumab BMS, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Fiți atenți la simptomele importante care indică prezența unei inflamații. Nivolumab BMS acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Inflamația poate cauza o afectare gravă organismului dumneavoastră și unele afecțiuni inflamatorii pot pune viața în pericol și necesită tratament sau oprirea utilizării nivolumab.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate cu nivolumab:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scăderea poftei de mâncare
- Greață
- Senzație de oboseală sau slăbiciune

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Activitate insuficientă a glandei tiroide, care poate provoca oboseală sau creștere în greutate
- Inflamație a nervilor care cauzează amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor, durere de cap, amețeli
- Inflamație a plămânilor (pneumonită), caracterizată prin tuse și respirație dificilă, scurtare a respirației (dispnee), tuse
- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), ulceratii la nivelul gurii și afte (stomatită), vărsături, durere abdominală, constipație, uscăciune a gurii
- Erupecie pe piele, mâncărimi
- Durere la nivelul mușchilor, oaselor și articulațiilor
- Febră, edeme (tumefiere)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare
- O boală care cauzează inflamația sau creșterea în volum a unui ganglion limfatic (limfadenită Kikuchi)
- Reacție alergică, reacții asociate administrării medicamentului
- Funcție inadecvată a glandelor suprarenale, inflamație a glandei tiroide
- O afecțiune în care mușchii devin slabi și obolesc ușor (sindrom miastenic), vătămarea nervilor din zone diferite ale organismului care poate cauza scăderea percepției sau afecta mișcările
- Ritm rapid al bătailor inimii
- Inflamație a vaselor de sânge
- Prezența de lichid în plămâni
- Inflamație a intestinelor (colită), ulcer al intestinului subțire
- Urticarie (erupție în relief pe piele însoțită de mâncărimi)
- Inflamație a mușchilor care provoacă durere sau rigiditate
- Boală de rinichi, insuficiență renală.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.

Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge

Nivolumab BMS poate provoca modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- Scădere a numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (care sunt importante în combaterea infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)

- Rezultate anormale ale testelor de evaluare a funcției ficatului (creșterea concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza sau fosfataza alcalină, concentrații crescute de bilirubină în sânge)
- Rezultate anormale ale testelor de evaluare a funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei în sânge)
- Valori anormale de calciu, potasiu, magneziu sau sodiu în sânge
- Creștere a concentrației enzimei care descompune grăsimile și a enzimei care descompune amidonul.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nivolumab BMS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nivolumab BMS

- Substanța activă este nivolumab.
Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 10 mg de nivolumab.
Fiecare flacon conține fie 40 mg (în 4 ml), fie 100 mg (în 10 ml) de nivolumab.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu (vezi pct. 2 "Nivolumab BMS conține sodiu"), manitol (E421), acid pentetic, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nivolumab BMS și conținutul ambalajului

Nivolumab BMS concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal care poate conține câteva particule ușoare.

Este disponibil în ambalaje care conțin fie 1 flacon a 4 ml, fie 1 flacon a 10 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea Nivolumab BMS

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile de aseptie.

Calcularea dozei

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată. Pentru administrarea dozei totale pentru un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de Nivolumab BMS concentrat.

- **Doza totală de nivolumab** exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- **Volumul de Nivolumab BMS concentrat** pentru pregătirea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 10 (concentrația Nivolumab BMS concentrat este de 10 mg/ml).

Pregătirea soluției perfuzabile

Pregătirea soluției perfuzabile se face **prin respectarea tehnicilor de aseptie**. Soluția perfuzabilă trebuie pregătită în hotă cu flux laminar sau nișă de laborator de siguranță microbiologică folosind precauțiile standard pentru utilizarea în condiții de siguranță a medicamentelor cu administrare intravenoasă.

Nivolumab BMS poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă fie:

- **fără diluare**, după transferul într-un recipient pentru perfuzare folosind o seringă sterilă adecvată;
sau

- **după diluare** până la concentrații minime de 1 mg/ml. Concentrația soluției perfuzabile finale trebuie să fie între 1 și 10 mg/ml. Concentratul Nivolumab BMS poate fi diluat cu:
 - soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
 - soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

PASUL 1

- Inspectați concentratul Nivolumab BMS pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Concentratul Nivolumab BMS este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal care poate conține câteva particule ușoare.
- Extrageți volumul necesar de concentrat Nivolumab BMS folosind o seringă sterilă adecvată.

PASUL 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sterilă goală sau recipient steril pentru soluție intravenoasă, gol (din PVC sau poliolefină).
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Amestecați încet soluția perfuzabilă prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Administrare

Perfuzia cu Nivolumab BMS nu trebuie administrată în bolus intravenos sau injectabil.

Perfuzia cu Nivolumab BMS se administrează **intravenos pe durata a 60 de minute**.

Perfuzia cu Nivolumab BMS nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente folosind aceeași linie intravenoasă. Se folosește o altă linie perfuzabilă în vederea administrării.

Se utilizează un set perfuzabil și un filtru încorporat, steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă Nivolumab BMS este compatibilă cu:

- recipiente din PVC
- recipiente din poliolefină
- recipiente din sticlă
- seturi pentru perfuzie din PVC
- filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă cu dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm.

După administrarea dozei de nivolumab, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) apă pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Condiții de păstrare și perioadă de valabilitate

Flacon nedeschis

Nivolumab BMS trebuie **păstrat la frigider** (2°C-8°C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. Nivolumab BMS nu trebuie congelat.

Nu utilizați Nivolumab BMS după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Perfuzia cu Nivolumab BMS

Administrarea perfuziei cu Nivolumab BMS trebuie efectuată în interval de 24 de ore după pregătire. Dacă nu este utilizată imediat, soluția poate fi păstrată la frigider (2°C-8°C) și protejată de lumină timp de până la 24 de ore [pentru un interval maxim de 4 ore din cel total de 24 de ore soluția poate fi păstrată la temperatura camerei (20°C-25°C) și în condițiile de iluminare a camerei]. Intervale de păstrare după pregătire și condiții de păstrare diferite de cele menționate sunt responsabilitatea utilizatorului.

Eliminare

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.