

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Nivolumab BMS 10 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg nivolumabu.

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg nivolumabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg nivolumabu.

Nivolumab je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ováriálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml koncentrátu obsahuje 0,1 mmol (alebo 2,5 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až opalescenčná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá môže obsahovať niekoľko svetlých častíc. Roztok má pH približne 6,0 a osmolalitu približne 340 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nivolumab BMS je indikovaný na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) po predchádzajúcej chemoterapii u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Nivolumabu BMS je 3 mg/kg, ktorá sa podáva intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne. V liečbe sa má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom.

Zvyšovanie alebo znižovanie dávky sa neodporúča. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné dávkovanie oddialiť alebo prerušiť. Pokyny na trvalé ukončenie liečby alebo prerušenie podávania dávok sú popísané v tabuľke 1. Podrobné pokyny liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú popísané v časti 4.4.

Tabuľka 1: Odporúčané modifikácie liečby Nivolumabom BMS

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienená pneumonitída	Pneumonitída 2. stupňa	Prerušte liečbu Nivolumabom BMS, pokiaľ príznaky neodznejú, nezlepšia sa rádiografické abnormality a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Pneumonitída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Nivolumabom BMS
Imunitne podmienená kolitída	Hnačka alebo kolitída 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu Nivolumabom BMS, pokiaľ príznaky neodznejú a ak je to potrebné, nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Hnačka alebo kolitída 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Nivolumabom BMS
Imunitne podmienená hepatitída	Vzostup aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) alebo celkového bilirubínu 2. stupňa	Prerušte liečbu Nivolumabom BMS, pokiaľ sa laboratórne hodnoty nevrátia na východiskové a ak je to potrebné, nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Vzostup AST, ALT alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Nivolumabom BMS
Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek	Vzostup kreatinínu 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu Nivolumabom BMS, pokiaľ sa kreatinín nevráti na východiskovú hodnotu a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Vzostup kreatinínu 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Nivolumabom BMS
Imunitne podmienené endokrinopatie	Symptomatické endokrinopatie (zahŕňajúce hypotyreoidizmus, hypertyreoidizmus, hypofyzitídu, nedostatočnosť nadobličiek a cukrovku)	Prerušte liečbu Nivolumabom BMS, pokiaľ príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi (ak je potrebná z dôvodu príznakov akútneho zápalu). Liečba Nivolumabom BMS má počas hormonálnej substitučnej liečby ^a pokračovať dovtedy, kým nie sú prítomné príznaky
Imunitne podmienená vyrážka	Vyrážka 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky, pokiaľ príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Vyrážka 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu Nivolumabom BMS

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny Verzia 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

^a Odporúčenie na použitie hormonálnej substitučnej liečby sa nachádza v časti 4.4

Nivolumab BMS sa má tiež natrvalo vysadiť pri imunitne podmienených nežiaducich reakciách 2. alebo 3. stupňa, ktoré pretrvávajú napriek modifikáciám liečby (pozri časť 4.4) alebo z dôvodu nemožnosti znížiť dávku kortikosteroidu na 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu na deň.

Pacienti liečení Nivolumabom BMS musia dostať bezpečnostnú kartu pacienta a musia byť informovaní o rizikách Nivolumabu BMS (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nivolumabu BMS u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2). Údaje od pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky (PK) nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

Na základe výsledkov populačnej PK nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov v tejto populácii. Nivolumab BMS sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so stredne ťažkou (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ hornej hranice normy [upper limit of normal, ULN]) a akákoľvek AST) alebo ťažkou (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek AST) poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Nivolumab BMS je len na intravenózne použitie. Musí sa podávať vo forme intravenózneho infúzie počas obdobia 60 minút. Infúzia sa musí podávať cez sterilný, nepyrogénny, in-line filter s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2-1,2 μm .

Nivolumab BMS sa nesmie podávať vo forme intravenózneho pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Celkovú požadovanú dávku Nivolumabu BMS možno podať priamo ako 10 mg/ml roztok alebo ho možno nariediť na len 1 mg/ml 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Pokyny na spôsob zaobchádzania s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nivolumab sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Pacienti majú byť priebežne sledovaní (minimálne 5 mesiacov od poslednej dávky), pretože nežiaduca reakcia po nivolumabe sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby nivolumabom alebo po ukončení liečby nivolumabom.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať zodpovedajúce posúdenie na potvrdenie etiológie alebo na vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie nivolumabu prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie použije imunosupresia kortikosteroidmi, po zlepšení sa má začať postupné znižovanie dávky s trvaním minimálne 1 mesiac. Náhle zníženie dávky môže viesť k zhoršeniu nežiaducej reakcie. Ak aj napriek používaniu kortikosteroidov nastane zhoršenie alebo nedochádza k zlepšeniu, má sa pridať nekortikosteroidná imunosupresívna liečba. Liečba nivolumabom sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu.

Antibiotiká sa majú profylakticky použiť na zabránenie vzniku oportúnnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu.

Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba nivolumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená pneumonitída

Pri liečbe nivolumabom sa pozorovala závažná pneumonitída alebo intersticiálne ochorenie pľúc vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov pneumonitídy, ako sú rádiografické zmeny (napr. fokálne „ground glass“ opacity, škvrnité infiltráty), dyspnoe a hypoxia. Vylúčte infekcie a etiológie súvisiacich ochorení.

Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 2 až 4 mg/kg/deň.

Pri (symptomatickej) pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie nivolumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu na 2 až 4 mg/kg/deň a liečba nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená kolitída

Pri liečbe nivolumabom sa pozorovala závažná hnačka alebo kolitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu hnačky a ďalších príznakov kolitídy, ako je bolesť brucha a hlien alebo krv v stolici. Majú sa vylúčiť infekcie a etiológie súvisiacich ochorení.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 3. stupňa sa má prerušiť podávanie nivolumabu a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, liečba nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 2. stupňa sa má prerušiť podávanie nivolumabu. Ak hnačka alebo kolitída pretrvávajú majú sa liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu stavu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená hepatitída

Pri liečbe nivolumabom sa pozorovala závažná hepatitída. Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov hepatitídy, ako sú vzostupy transaminázy a celkového bilirubínu. Majú sa vylúčiť infekcie a etiológie súvisiacich ochorení.

Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu 2. stupňa sa má podávanie nivolumabu prerušiť. Pretrvávajúce zvýšenia v týchto laboratórnych hodnotách sa majú liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby

kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená nefritída alebo dysfunkcia obličiek

Pri liečbe nivolumabom sa pozorovala závažná nefritída alebo dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov nefridity alebo dysfunkcie obličiek. U väčšiny pacientov sú prítomné asymptomatické zvýšenia kreatinínu v sére. Majú sa vylúčiť etiologie súvisiacich ochorení.

Z dôvodu vzostupu kreatinínu v sére 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu vzostupu kreatinínu v sére 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie nivolumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Pri liečbe nivolumabom sa pozorovali závažné endokrinopatie zahŕňajúce hypotyreoidizmus, hypertyreoidizmus, nedostatočnosť nadobličiek, hypofyzitídu, diabetes mellitus a diabetickú ketoacidózu.

Pacienti majú byť monitorovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov endokrinopatií a z dôvodu zmien vo funkcii štítnej žľazy (na začiatku liečby, periodicky počas liečby a podľa toho, ako je indikované na základe klinického hodnotenia). U pacientov sa môže vyskytnúť únava, bolesť hlavy, zmeny duševného stavu, bolesť brucha, nezvyčajné prejavy čriev a hypotenzia alebo nešpecifické príznaky, ktoré môžu pripomínať iné príčiny, ako sú metastázy v mozgu alebo základné ochorenie. Pokiaľ sa nezistila iná etiológia, príznaky alebo prejavy endokrinopatií sa majú považovať za imunitne podmienené.

Z dôvodu symptomatického hypotyreoidizmu sa má liečba nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie tyreoidného hormónu. Z dôvodu symptomatického hypertyreoidizmu sa má liečba nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať liečba metimazolom. Pri podozrení akútneho zápalu štítnej žľazy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. V sledovaní funkcie štítnej žľazy sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu.

Z dôvodu symptomatickej nedostatočnosti nadobličiek sa má liečba nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie fyziologického kortikosteroidu. V sledovaní funkcie nadobličiek a hladín hormónov sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie kortikosteroidu.

Z dôvodu symptomatickej hypofyzitídy sa má liečba nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie hormónu. Pri podozrení akútneho zápalu hypofýzy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. V sledovaní funkcie hypofýzy a hladín hormónov sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu.

Z dôvodu symptomatického diabetu sa má liečba nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie inzulínu. V sledovaní cukru v krvi sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie inzulínu.

Imunitne podmienená vyrážka

Pri liečbe nivolumabom sa pozorovala závažná vyrážka, ktorá môže byť imunitne podmienená (pozri časť 4.8). Pri vyrážke 3. stupňa sa má liečba nivolumabom prerušiť a pri vyrážke 4. stupňa sa má ukončiť. Závažná vyrážka sa má liečiť vysokými dávkami kortikosteroidu v dávke zodpovedajúcej prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Ak sa zvažuje použitie nivolumabu u pacientov, ktorí mali v minulosti pri predchádzajúcej liečbe inými imunostimulačnými protinádorovými látkami závažnú alebo život ohrozujúcu kožnú nežiaducu reakciu, je potrebná opatrnosť.

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

V klinických skúšaní pri rôznych dávkach a typoch nádorov sa u menej ako 1 % pacientov liečených nivolumabom hlásili nasledovné imunitne podmienené nežiaduce reakcie: pankreatitída, uveitída, demyelinizácia, autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odtáhujúceho nervu), Guillainov-Barrého syndróm, hypopituitarizmus a myastenický syndróm.

Z dôvodu podozrenia imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa má vykonať zodpovedajúce vyhodnotenie, aby sa potvrdila etiológia alebo aby sa vylúčili iné príčiny. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba nivolumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Z dôvodu akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie, ktorá sa opakovane vyskytne a z dôvodu akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa liečba nivolumabom musí natrvalo ukončiť.

Infúzne reakcie

V klinických skúšaní sa hlásili závažné infúzne reakcie (pozri časť 4.8). V prípade závažnej infúznej reakcie sa musí infúzia nivolumabu ukončiť a musí sa podať zodpovedajúca medicínska liečba. Pacientom s miernou alebo stredne závažnou infúznou reakciou sa nivolumab môže podávať pri dôkladnom sledovaní.

Osobitné populácie

Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc a pacienti, ktorí dostali systémové imunosupresíva pred zaradením do štúdie boli z klinických skúšaní s NSCLC vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V prípade chýbajúcich údajov sa má u týchto populácií nivolumab použiť s opatrnosťou po starostlivom posúdení pomeru potenciálneho rizika k prínosu na individuálnom základe.

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Každý ml tohto lieku obsahuje 0,1 mmol (alebo 2,5 mg) sodíka. Musí sa to zohľadniť pri liečbe pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

Bezpečnostná karta pacienta

Všetci lekári predpisujúci Nivolumab BMS musia byť oboznámení s Informáciami pre lekára a Pokynmi liečby. Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká liečby Nivolumabom BMS. Pri každom predpísaní lieku dostane pacient Bezpečnostnú kartu pacienta.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka, preto sa takéto farmakokinetické štúdie interakcií nevykonali. Keďže monoklonálne protilátky nie sú metabolizované prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP) ani inými enzýmami metabolizujúcimi liečivá, nepredpokladá sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov pri súbežnom podávaní liekov ovplyvní farmakokinetiku nivolumabu.

Iné formy interakcie

Systémová imunosupresia

Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov a iných imunosupresív na začiatku pred začatím liečby nivolumabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamickej aktivity. Systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby nivolumabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Podľa predbežných výsledkov sa zdá, že systémová imunosupresia po začatí liečby nivolumabom nezabraňuje reakcii na nivolumab.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití nivolumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský IgG4 prechádza placentárnou bariérou a nivolumab je IgG4; preto prichádza do úvahy, že nivolumab sa bude prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod. Nivolumab sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický prínos neprevažuje nad možným rizikom.

Po poslednej dávke Nivolumabu BMS sa má počas minimálne 5 mesiacov používať účinná antikoncepcia.

Laktácia

Nie je známe, či sa nivolumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Keďže sa veľa liečiv vrátane protilátok môže vylučovať do materského mlieka u ľudí, riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či prerušiť liečbu nivolumabom sa musí urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na hodnotenie účinku nivolumabu na fertilitu neboli vykonané. Preto účinok nivolumabu na fertilitu u mužov a žien nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe jeho farmakodynamických vlastností, nie je pravdepodobné, že nivolumab ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie, ako je únava (pozri časť 4.8), majú byť pacienti upozornení na to, aby boli obozretní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pokiaľ si nie sú istí, že na nich nivolumab nepôsobí nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nivolumab sa často spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich zahŕňa závažné reakcie, ktoré sa vyriešia po začatí zodpovedajúcej liečby liekmi alebo po ukončení liečby nivolumabom (pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“).

V zhromaždenom súbore údajov dvoch štúdií so skvamóznym NSCLC (CA209017 a CA209063) boli najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 10 % pacientov) únava (33 %), znížená chuť do jedla (15 %) a nauzea (12 %). Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná (1. alebo 2. stupňa).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v zhromaždenom súbore údajov (n=248) štúdie CA209017 a CA209063 sú uvedené v tabuľke 2. Tieto reakcie sú uvedené podľa tried orgánového systému a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov so skvamóznym NSCLC liečených nivolumabom 3 mg/kg (CA209017 a CA209063)

Infekcie a nákazy	
Menej časté	bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Menej časté	histiocytová nekrotizujúca lymfadenitída (Kikuchiho lymfadenitída)
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	anafylaktická reakcia, precitlivenosť, reakcie súvisiace s infúziou
Poruchy endokrinného systému	
Časté	hypotyreoidizmus
Menej časté	nedostatočnosť nadobličiek, tyroiditída
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	
Časté	periférna neuropatia, bolesť hlavy, závrat
Menej časté	myastenický syndróm, polyneuropatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	tachykardia
Poruchy ciev	
Menej časté	vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	pneumonitída, dyspnoe, kašeľ
Menej časté	infiltrácia pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea
Časté	hnačka, stomatitída, vracanie, bolesť brucha, zápcha, sucho v ústach
Menej časté	kolitída, dvanástnikový vred
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka, svrbenie
Menej časté	urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	muskuloskeletálna bolesť, ^a artralgia
Menej časté	reumatická polymyalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	tubulointersticiálna nefritída, zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava
Časté	pyrexia, edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	zvýšená AST, ^b zvýšená ALT, ^b zvýšená alkalická fosfatáza, ^b zvýšený kreatinín, ^b znížené lymfocyty, ^b znížený počet krvných doštičiek, ^b znížený hemoglobín, ^b hyperkalcémia, ^b hypokalcémia, ^b hyperkaliémia, ^b hypokaliémia, ^b hypomagneziémia, ^b hyponatriémia ^b
Časté	zvýšený celkový bilirubín, ^b znížený absolútny počet neutrofilov, ^b hypermagneziémia, ^b hypernatriémia ^b
Menej časté	zvýšená lipáza, zvýšená amyláza

^a Muskuloskeletálna bolesť je kompozitný názov, ktorý zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi, muskuloskeletálnu ťažkosť, myalgiu, bolesť šije, bolesť v končatine, bolesť v sánke, bolesť chrbtice.

^b Frekvencie odrážajú podiel pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu v laboratórnych meraniach od východiskového stavu. Pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií; laboratórne abnormality“.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje pre nasledovné imunitne podmienené nežiaduce reakcie pochádzajú od pacientov, ktorí dostali nivolumab 3 mg/kg v dvoch štúdiách s NSCLC (CA209017 a CA209063, pozri časť 5.1). Pokyny na liečbu týchto nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Imunitne podmienená pneumonitída

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia pneumonitídy vrátane intersticiálneho ochorenia pľúc 5,2 % (13/248). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 2, 8 % (7/248) a 3. stupňa u 1,6 % (4/248) pacientov. Prípady 4. alebo 5. stupňa sa v týchto štúdiách nehlásili. V štúdií MDX1106-03 1. fázy sa pneumonitída, vrátane prípadu 4. stupňa u 1 pacienta, hlásila u 3/37 pacientov (8,1 %) s NSCLC, ktorí dostávali nivolumab 3 mg/kg.

Medián času do nástupu bol 11,6 týždňa (rozsah: 2,6-85,1). Jedenásť pacientov dostalo vysoké dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce minimálne 40 mg prednizónu) s mediánom začiatkovej dávky 1,1 mg/kg (rozsah: 0,5-4,0) s mediánom celkového trvania 4,3 týždňa (rozsah: 0,6-13,1). U ôsmich pacientov vrátane 4 pacientov s prípadom 3. stupňa bolo potrebné trvalé ukončenie liečby nivolumabom z dôvodu pneumonitídy. K vyriešeniu došlo u všetkých 13 pacientov s mediánom času do vyriešenia 3,9 týždňa (rozsah: 0,6-13,4).

Imunitne podmienená kolitída

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia hnačky alebo kolitídy 9,3 % (23/248). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 2 % (5/248) a 3. stupňa u 1,6 % (4/248) pacientov. Prípady 4. alebo 5. stupňa sa v týchto štúdiách nehlásili.

Medián času do nástupu bol 5,6 týždňa (rozsah: 0,1-91,0). Traja pacienti vrátane 2 pacientov s prípadom 3. stupňa dostalo vysoké dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce minimálne 40 mg prednizónu) s mediánom začiatkovej dávky 0,6 mg/kg (rozsah: 0,4-1,3) s mediánom trvania 2,0 týždne (rozsah: 1,4-14,1). U jedného pacienta bolo potrebné trvalé ukončenie liečby nivolumabom z dôvodu 3. stupňa hnačky. K vyriešeniu došlo u 19 pacientov (83 %) s mediánom času do vyriešenia 2,0 týždne (rozsah: 0,1-31,0).

Imunitne podmienená hepatitída

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 1,2 % (3/248). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 0,4 % (1/248) pacientov. Prípady 3.-5. stupňa sa v týchto štúdiách nehlásili.

Medián času do nástupu bol 25,1 týždňa (rozsah: 4,1-31,1). Ani jeden z týchto pacientov nedostal vysoké dávky kortikosteroidov. U jedného pacienta bolo potrebné trvalé ukončenie liečby nivolumabom z dôvodu 2. stupňa vzostupu transamináz. K vyriešeniu došlo u 2 pacientov (67 %) s mediánom času do vyriešenia 4,1 týždňa (rozsah: 2,9-22,3⁺); ⁺ označuje cenzurované sledovanie.

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia nefritídy alebo dysfunkcie obličiek 3,2 % (8/248). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 1,2 % (3/248) a 3. stupňa u 0,4 % (1/248) pacientov. Prípady 4. alebo 5. stupňa nefritídy alebo dysfunkcie obličiek sa v týchto štúdiách nehlásili.

Medián času do nástupu bol 10,5 týždňa (rozsah: 2,1-27,0). Dvaja pacienti vrátane jedného pacienta s prípadom 3. stupňa (tubulointersticiálnej nefritídy) dostali vysoké dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce minimálne 40 mg prednizónu) s mediánom začiatkovej dávky 0,8 mg/kg (rozsah: 0,5-1,2) s mediánom trvania 5,3 týždňa (rozsah: 0,9-9,7). K vyriešeniu došlo u 5 pacientov (71 %) vrátane prípadu 3. stupňa s mediánom času do vyriešenia 5,9 týždňa (rozsah: 0,7- 37,6⁺); ⁺ označuje cenzurované sledovanie.

Imunitne podmienené endokrinopatie

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia ochorení štítnej žľazy vrátane hypotyreoidizmu alebo tyroiditídy 4,4 % (11/248). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 3,6 % (9/248) pacientov. Ochorenia štítnej

žľazy 3.-5. stupňa sa nehlásili. Incidencia nedostatočnosti nadobličiek bola 0,4 % (1/248; 3. stupňa). V týchto štúdiách sa nehlásila hypofyzitída, diabetes mellitus ani diabetická ketoacidóza.

Medián času do nástupu pri týchto endokrinopatiách bol 17,8 týždňa (rozsah: 6,1-33,1). Traja pacienti vrátane jedného pacienta s 3. stupňom nedostatočnosti nadobličiek dostali vysoké dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce minimálne 40 mg prednizónu) s mediánom začiatkovej dávky 1,1 mg/kg (rozsah: 0,5-1,3) počas 2,7 týždňa (rozsah: 0,6-4,6). V prípade 3. stupňa bolo potrebné trvalé ukončenie liečby nivolumabom. K vyriešeniu došlo u 6 pacientov (50 %) s mediánom času do vyriešenia 20,6 týždňa (0,4-47,6⁺); ⁺ označuje cenzurované sledovanie.

Imunitne podmienená vyrážka

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia vyrážky 12,1 % (30/248). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 1,6 % (4/248) a 3. stupňa u 0,8 % (2/248) pacientov. Prípady 4. alebo 5. stupňa vyrážky sa v týchto štúdiách nehlásili.

Medián času do nástupu bol 8,1 týždňa (rozsah: 0,3-51,9). Žiaden z týchto pacientov nedostal vysoké dávky kortikosteroidov. U dvoch pacientov (1 s 2. stupňom vyrážky a 1 s 3. stupňom vyrážky) bolo potrebné trvalé ukončenie liečby nivolumabom. K vyriešeniu došlo u 24 pacientov (83 %) vrátane 2 pacientov s prípadom 3. stupňa s mediánom času do vyriešenia 5,7 týždňa (rozsah: 0,1- 46,9⁺); ⁺ označuje cenzurované sledovanie.

Infúzne reakcie

V štúdií CA209017 a CA209063 bola incidencia precitlivenosti/infúzných reakcií 1,6 % (4/248). Anafylaktoidná reakcia 3. stupňa a precitlivenosť 4. stupňa sa hlásili každá u 1 pacienta; oba tieto prípady viedli k ukončeniu liečby a riešili sa liečbou.

Laboratórne abnormality

V štúdií CA209017 a CA209063 bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu laboratórnych abnormalít do 3. alebo 4. stupňa od východiskového stavu, nasledovný: 13,2 % z dôvodu poklesu lymfocytov, 9 % z dôvodu hyponatriémie, 2,9 % z dôvodu hyperkalciémie a hyperkaliémie, 2,5 % z dôvodu poklesu hemoglobínu (všetky 3. stupňa), 2,0 % z dôvodu hypokaliémie, 1,6 % z dôvodu poklesu počtu neutrofilov, 1,3 % z dôvodu hypomagneziémie, 1,2 % z dôvodu hypokalciémie, 0,8 % z dôvodu zvýšeného celkového bilirubínu a 0,4 % z dôvodu zvýšenej AST, poklesu trombocytov, hypermagneziémie a hypernatriémie. Pri zvýšenej ALT, zvýšenej alkalickú fosfatázu a zvýšenom kreatiníne nedošlo k zhoršeniu do 3. alebo 4. stupňa.

V štúdií CA209017 sa častejšie hlásila hyperkalciémia v skupine s nivolumabom (31/130, 24 %) ako v skupine s docetaxelom (9/124, 7 %). Presná príčina nie je známa. I napriek tomu, že sa v štúdií CA209017 nehlásil hyperparatyreoidizmus, možno uvažovať o imunitne podmienenom hyperparatyreoidizme najmä, ak sa spája s hypofosfatémiou (v tejto štúdií sa hlásila u 6 pacientov s hyperkalciémiou).

Imunogenita

Tak ako pri všetkých terapeutických bielkovinách, aj tu existuje možnosť imunitnej reakcie na nivolumab. Zo 497 pacientov, ktorí sa liečili nivolumabom 3 mg/kg každé 2 týždne a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti lieku bolo 51 pacientov (10,3 %) pozitívne testovaných na vznik protilátok proti lieku pri liečbe pomocou elektrochemiluminiscenčnej technológie (electrochemiluminescent assay, ECL). Iba 4 pacienti (0,8 %) boli trvalo pozitívni. Neutralizujúce protilátky boli detekované iba u 5 pacientov (celkovo 1,0 %) s pozitívnymi protilátkami proti lieku. V súvislosti so vznikom protilátok proti lieku sa nezistil žiadny dôkaz zmeneného farmakokinetického profilu ani profilu toxicity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní sa nehlásili žiadne prípady predávkovania. V prípade predávkovania majú byť pacienti dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky. ATC kód: L01XC17.

Mechanizmus účinku

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka (human monoclonal antibody, HuMAb) immunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (programmed death-1, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, pre ktorý je preukázané, že sa podieľa na kontrole imunitných odpovedí T-buniek. Spojenie PD-1 s ligandmi PD-L1 a PD-L2, sú exprimované v bunkách, obsahujúcich antigén, a ktoré môžu byť exprimované nádorovými alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru, má za následok inhibíciu proliferácie T-buniek a sekréciu cytokínov. Nivolumab zosilňuje odpovede T-buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády PD-1 väzbou na ligandy PD-L1 a PD-L2. Na syngenických modeloch myši viedla blokáda aktivity PD-1 k zníženiu rastu nádoru.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizovaná štúdia 3. fázy oproti docetaxelu (CA209017)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg ako jedinej látky na liečbu pokročilého alebo metastatického skvamózneho NSCLC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii 3. fázy (CA209017). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší), ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo po jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime založenom na platinovom dublete a so skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc alebo s neliečenými metastázami v mozgu boli zo štúdie vyradení. Pacienti s liečenými metastázami v mozgu boli vhodní, ak sa z neurologického hľadiska vrátili na východiskový stav minimálne 2 týždne pred zaradením a buď neužívali kortikosteroidy alebo boli na stabilnej dávke alebo sa im dávka znížila na dávku zodpovedajúcu prednizónu <10 mg denne.

Celkovo bolo randomizovaných 272 pacientov, buď na intravenózne podávanie nivolumabu v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne (n = 135) alebo na docetaxel (n = 137) 75 mg/m² každé 3 týždne. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádoru pomocou kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), verzia 1.1, sa vykonali 9 týždňov po randomizácii a potom pokračovali každých 6 týždňov.

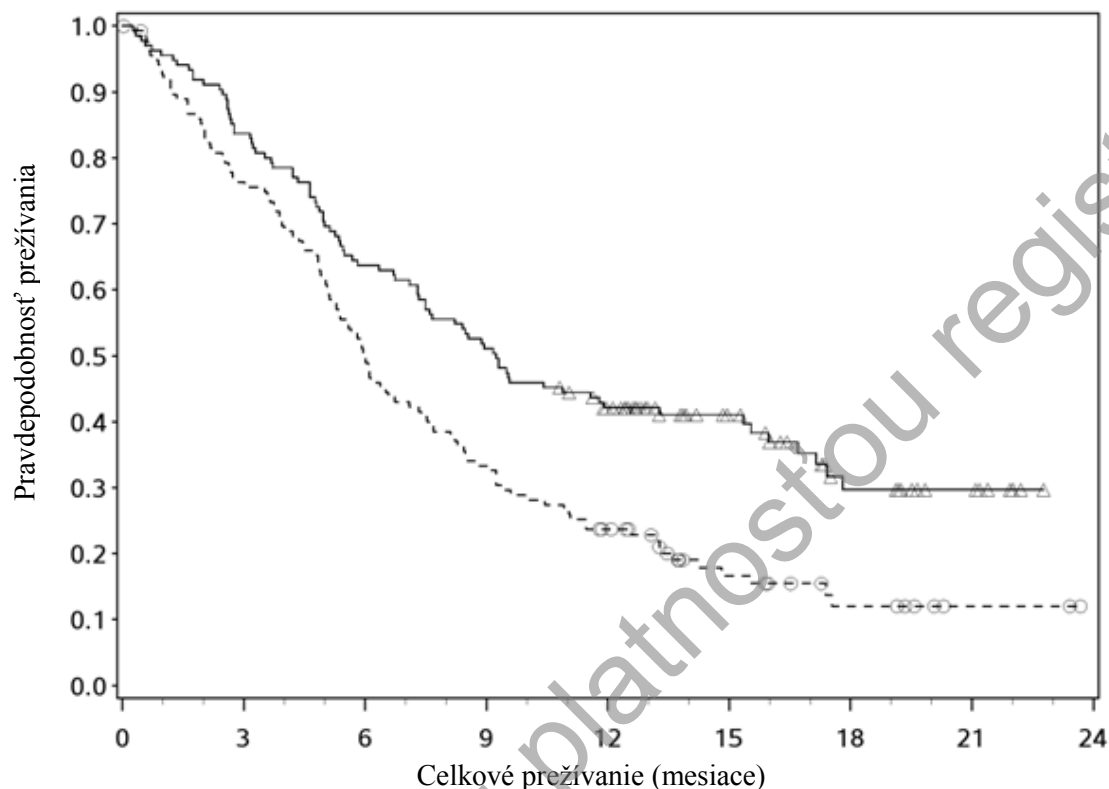
Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival, OS). Meranými kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) hodnotené skúšajúcim. Ďalej sa hodnotili príznaky zlepšenia a celkového zdravotného stavu pomocou škály symptómov pri karcinóme pľúc (Lung Cancer Symptom Score, LCSS) indexom priemerných symptómov po záťaži a EQ-5D Vizualnej analógovej škály (Visual Analogue Scale, EQ-VAS), v uvedenom poradí.

Základnou charakteristikou bola celková rovnováha medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 63 rokov (rozsah: 39-85) s vekom 44 % ≥ 65 rokov a 11 % ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (93 %) a muži (76 %). Tridsaťjeden percent malo progresívne ochorenie hlásené ako najlepšia

odpoveď na ich posledný predchádzajúci režim a 45 % dostalo nivolumab počas 3 mesiacov po ukončení ich posledného predchádzajúceho režimu. Východiskové skóre výkonnostného stavu bolo 0 (24 %) alebo 1 (76 %).

Kaplanove-Meierove krivky OS sú uvedené na obrázku 1.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209017)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (udalosti : 86/135), medián a 95 % CI : 9,23 (7,33; 13,27)

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

Pozorovaný prínos OS bol zhodne preukázaný v podskupinách pacientov. Prínos prežitia sa pozoroval bez ohľadu na to, či mali pacienti nádory, ktoré boli označené ako PD – L1 negatívne alebo PD – L1 pozitívne (expresia na membráne nádorovej bunky znížená o 1 %, 5 % alebo 10 %). Úloha tohto biomarkera (expresia PD-L1), však nie je úplne objasnená.

Štúdia CA209017 zahŕňala obmedzený počet pacientov ≥ 75 rokov (11 v skupine s nivolumabom a 18 v skupine s docetaxelom). Nivolumab preukázal numericky nižší účinok na OS (HR 1,85; 95 % CI: 0,76; 4,51), PFS (HR=1,76; 95 %-CI: 0,77; 4,05) a ORR (9,1 % oproti 16,7 %). Z dôvodu malého čísla vzorky, nemožno z týchto údajov vyvodiť definitívne závery.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Celkové prežívanie		
Udalosti	86 (63,7)	113 (82,5)
Pomer rizika		0,59
96,85 % CI		(0,43; 0,81)
p-hodnota		0,0002
Medián (95% CI) mesiace	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Výskyt (95 % CI) pri 12 mesiacoch	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrdená objektívna odpoveď		
(95 % CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Pomer šancí (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p- hodnota		0,0083
Kompletná odpoveď (CR)	1 (0,7%)	0
Parciálna odpoveď (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabilizácia ochorenia (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	Nedosiahnuté (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	105 (77,8)	122 (89,1)
Pomer rizika		0,62
95 % CI		(0,47; 0,81)
p- hodnota		< 0,0004
Medián (95 % CI) (mesiace)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Výskyt (95% CI) pri 12 mesiacoch	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Výskyt zlepšenia príznakov súvisiacich s ochorením podľa meraní LCSS bol medzi skupinou s nivolumabom (18,5 %) a skupinou s docetaxelom (21,2 %) podobný. Priemerné EQ-VAS sa v priebehu času zvýšilo pre obe liečené skupiny, čo poukazuje na lepší celkový zdravotný stav pre pacientov, ktorí sa naďalej liečia.

Štúdia 2. fázy s jednou skupinou (CA209063)

Štúdia CA209063 bola otvorená štúdia s jednou skupinou, ktorá sa vykonala so 117 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastatickým skvamóznym NSCLC po dvoch alebo viacerých líniiach liečby; inak boli použité rovnaké kritériá na zaradenie ako do štúdie CA209017. Nivolumab v dávke 3 mg/kg preukázal celkovú mieru odpovede u 14,5 % (95 % CI: 8,7-22,2 %), medián OS 8,21 mesiaca (95 % CI: 6,05-10,9 mesiaca) a medián PFS 1,87 mesiaca (95 % CI 1,77-3,15 mesiaca). PFS sa hodnotilo pomocou RECIST verzia 1.1. Odhadovaná 1-ročná miera prežívania bola 41 %.

Bezpečnosť a účinnosť u starších pacientov

Medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (< 65 rokov) sa nehlásili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti. Údaje od pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov v tejto populácii.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s nivolumabom vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu malígnych solídnych tumorov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) nivolumabu je lineárna v rozsahu dávok 0,1 až 10 mg/kg. Na základe analýzy populačnej PK bol geometrický priemerný klírens (CL) nivolumabu v rovnovážnom stave pri dávke 3 mg/kg každé 2 týždne 9,5 ml/h, terminálny polčas 26,7 dňa a priemerná expozícia 75,3 µg/ml.

CL nivolumabu sa zvyšuje s nárastom telesnej hmotnosti. Dávkovanie normalizované podľa telesnej hmotnosti vytvára približne rovnomernú minimálnu koncentráciu v rovnovážnom stave napriek širokému rozsahu telesných hmotností (34-162 kg).

Metabolická dráha nivolumabu nie je popísaná. Očakáva sa, že nivolumab sa bude odbúravať na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Osobitné populácie

Analýza populačnej PK nepoukázala na žiadny rozdiel v CL nivolumabu na základe veku, pohlavia, rasy, typu nádoru, veľkosti nádoru a poruchy funkcie pečene. I napriek tomu, že stav ECOG, východisková hodnota pomeru glomerulárnej filtrácie (glomerular filtration rate, GFR), albumín, telesná hmotnosť a mierna porucha funkcie pečene mali vplyv na CL nivolumabu, účinok nebol klinicky významný.

Porucha funkcie obličiek

V analýze populačnej PK sa hodnotil vplyv poruchy funkcie obličiek na CL nivolumabu u pacientov s miernou ($GFR < 90$ a ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), stredne ťažkou ($GFR < 60$ a ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) alebo ťažkou ($GFR < 30$ a ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342). Medzi pacientmi s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v CL nivolumabu. V tejto populácii sú údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek na vyvodenie záverov príliš obmedzené (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V analýze populačnej PK sa hodnotil vplyv poruchy funkcie pečene na CL nivolumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $1,0 \times$ až $1,5 \times$ ULN alebo AST $>$ ULN podľa definovaných používaných kritérií dysfunkcie pečene Národným inštitútom pre výskum rakoviny; n = 92) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín a AST $\leq$ ULN; n = 804). Medzi pacientmi s mierou poruchy funkcie pečene a s normálnou funkciou pečene sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v CL nivolumabu. Nivolumab sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a akákoľvek AST) alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek AST) (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Blokáda PD-L1 signálov preukázala na modeloch gravidných myší narušenú znášanlivosť plodov a zvýšenú stratu plodov. Účinky nivolumabu na prenatalný a postnatálny vývoj sa hodnotili u opíc, ktoré dostali nivolumab dvakrát týždenne od nástupu organogenézy v prvom trimestri do pôrodu, pri hladinách expozície buď 8 alebo 35-násobne vyššej než sú hladiny pozorované pri klinickej dávke 3 mg/kg nivolumabu (na základe AUC). Na začiatku tretieho trimestra bol nárast straty plodov a zvýšená neonatálna mortalita závislé od dávky.

Zvyšná časť potomstva samíc liečených nivolumabom prežila do plánovaného ukončenia bez klinických prejavov spojených s liečbou, zmien v normálnom vývoji, účinkov na hmotnosť orgánov alebo makro a mikroskopických patologických zmien. Výsledky indexov rastu, rovnako ako aj teratogénne, neurobehaviorálne, imunologické a klinické patologické parametre počas 6-mesačného postnatálneho obdobia boli porovnateľné s kontrolnou skupinou. Na základe jeho mechanizmu účinku však expozícia nivolumabu v plode môže zvýšiť riziko vzniku imunitne podmienených ochorení alebo

zmeniť normálnu imunitnú odpoveď a imunitne podmienené ochorenia sa hlásili u PD-1 knockoutovaných myši.

Štúdie fertility sa s nivolumabom nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

nátriumcitrát dihydrátchlorid sodný
manitol (E421)
kyselina pentetová (kyselina dietylentriaminpentaoctová)
polysorbát 80
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Chýbajú štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Nivolumab BMS sa nesmie podávať súbežne infúziou v tej istej intravenózne hadičke s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky.

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení ihneď podať infúziou alebo nariediť a podať infúziou.

Po príprave infúzie

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, chemická a fyzikálna stabilita na používanie Nivolumabu BMS bola dokázaná na 24 hodín pri 2 °C až 8 °C pri ochrane pred svetlom a maximálne 4 hodiny pri 20 °C-25 °C a izbovom svetle (toto 4-hodinové obdobie z celkových 24 hodín má zahŕňať obdobie podávania lieku).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po príprave infúzie, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml koncentráту v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutou butylkaučukom) a tmavomodrým vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

10 ml koncentrátu v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutou butylkaučukom) a sivým vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prípravu lieku má vykonať zaškolený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na asepsu.

Príprava a podávanie

Výpočet dávky

Predpísaná dávka pre pacienta sa udáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky vypočítajte celkovú dávku, ktorá sa má podať. Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka koncentráту Nivolumabu BMS.

- Celková dávka nivolumabu v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg × predpísaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentrátu Nivolumabu BMS na prípravu dávky (ml) = celková dávka v mg vydelená 10 (sila koncentrátu Nivolumabu BMS je 10 mg/ml).

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom. Infúzny roztok sa má pripraviť v boxe alebo bezpečnostnej kabíne s laminárnym prúdením vzduchu s použitím štandardných opatrení na bezpečné zaobchádzanie s intravenóznymi látkami.

Nivolumab BMS sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- bez nariadenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;
- alebo
- po nariadení na koncentráciu len 1 mg/ml. Konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml. Koncentrát Nivolumabu BMS sa môže nariediť buď s:
 - 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného; alebo
 - 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

KROK 1

- Skontrolujte koncentrát Nivolumabu BMS na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Koncentrát Nivolumabu BMS je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať niekoľko svetlých častíc.
- Odoberte potrebný objem koncentrátu Nivolumabu BMS pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky.

KROK 2

- Koncentrát preneste do sterilnej, prázdnej sklenenej fľaše alebo intravenózneho vaku (s PVC alebo polyolefínu).
- Ak je to aplikovateľné, nariedte potrebným objemom 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy. Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky. Nepretrepávajte.

Podávanie

Infúzny roztok Nivolumabu BMS sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Infúzny roztok Nivolumabu BMS podajte intravenózne počas 60 minút.

Infúzny roztok Nivolumabu BMS sa nesmie podávať infúziou v tom istom čase v tej istej intravenóznej hadičke s ďalšími látkami. Na podanie infúzie použite samostatnú infúznú hadičku.

Použite infúznú súpravu a in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok Nivolumabu BMS je kompatibilný s PVC a polyolefinovými obalmi, sklenenými fľašami, PVC infúznymi súpravami a s in-line filtrami s polyétersulfónovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Po podaní dávky nivolumabu prepláchnite infúznou hadičku 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Likvidácia

Nespotrebované množstvo infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1026/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pred uvedením Nivolumabu BMS na trh v každom členskom štáte, dohodnúť obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších hľadísk programu s národnou kompetentnou autoritou.

Edukčný program je zameraný na zvýšenie uvedomenia si možných imunitne sprostredkovaných nežiaducich udalostí súvisiacich s používaním Nivolumabu BMS, ako ich liečiť a pre pacientov alebo ich opatrovateľov na zvýšenie uvedomenia si prejavov a príznakov dôležitých na začiatku vzniku týchto nežiaducich udalostí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii si musí byť istý, že v každom členskom štáte, kde je Nivolumab BMS na trhu sú všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že môžu predpísať a používať Nivolumab BMS dostali/bol im poskytnutý nasledovný edukačný balíček:

- Edukačný materiál pre lekára
- Bezpečnostná karta pacienta

Edukčný materiál pre lekára má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Návod na liečbu nežiaducej reakcie

Návod na liečbu nežiaducej reakcie má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Dôležité informácie (napr. závažnosť, obtiažnosť, frekvenciu, čas do nástupu, ak sa vzťahuje na reverzibilitu nežiaducej udalosti) pre nasledovné bezpečnostné obavy:
 - Imunitne podmienenú pneumonitídu
 - Imunitne podmienenú kolitídu
 - Imunitne podmienenú hepatitídu
 - Imunitne podmienenú nefritídu alebo dysfunkciu obličiek
 - Imunitne podmienené endokrinopatie
 - Imunitne podmienenú vyrážku
 - Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie
- Detaily ako minimalizovať bezpečnostnú obavu prostredníctvom vhodného sledovania a liečby
- **Bezpečnostná karta pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:
- Že liečba Nivolumabom BMS môže zvýšiť riziko:
 - Imunitne podmienenej pneumonitídy
 - Imunitne podmienenej kolitídy
 - Imunitne podmienenej hepatitídy
 - Imunitne podmienenej nefritídy alebo dysfunkcie obličiek
 - Imunitne podmienených endokrinopatií
 - Imunitne podmienenej vyrážky
 - Iných imunitne podmienených nežiaducich reakcií
- Prejavy alebo príznaky bezpečnostnej obavy a ak sa spozoruje upozorniť zdravotníckeho pracovníka
- Kontaktné údaje lekára, ktorý Nivolumab BMS predpísal

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
1. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (Post-authorisation efficacy study, PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii má podať aktualizované údaje OS pre štúdiu CA209017: Randomizovaná štúdia 3. fázy porovnávajúca nivolumab oproti docetaxelu u jedincov s pokročilým alebo metastatickým skvamóznym NSCLC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime obsahujúcom platinový dublet.	Aktualizované údaje sa majú podať do 31. decembra 2015
2. Hodnota biomarkerov na predvídanie účinnosti nivolumabu sa má ďalej preskúmať, špeciálne:	
1. Pokračovať v prieskume optimálnej hranice pozitivity PD-L1 na základe súčasnej kvantitatívnej metódy používanej na ďalšie vysvetlenie tejto prediktívnej hodnoty účinnosti nivolumabu. Tieto analýzy budú uzavreté v Štúdiách CA209037 a CA209066 s pacientmi s pokročilým melanómom.	30. september 2015
2. Ďalej skúmať hodnoty biomarkerov iných ako stav hladiny expresie PD-L1 na membráne nádorových buniek pomocou IHC (napr. iné metódy / kvantitatívne analýzy a súvisiace zníženia, ktoré môžu preukázať väčšiu citlivosť a špecifickosť v predvídateľnosti reakcie na liečbu na základe PD-L1, PD-L2, infiltrácie lymfocytov v nádore s meraním denzity CD8+T, signatúra RNA, atď.) ako prediktora účinnosti nivolumabu. Tieto ďalšie analýzy biomarkerov sa vyskytujú v súvislosti do Štúdiu CA209-038 a Štúdiu CA209-066.	30. september 2017
3. Ďalej po schválení skúmať vzťah medzi expresiou PDL-1 a PDL-2 v 1. fáze (CA209009, CA209038 a CA209064).	31. marec 2017
4. Ďalej skúmať súvisiace analýzy medzi expresiou PDL-1 a PDL-2, ktoré boli závermi v Štúdii CA209-066.	31. december 2017
5. Ďalej po schválení skúmať možné zmeny v stave PD-L1 v nádore počas liečby a/alebo počas progresie nádoru v Štúdii CA209-009, CA209-038 a CA209-064.	30. september 2017

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Nivolumab BMS 10 mg/ml infúzny koncentrát
nivolumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentráту obsahuje 10 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka so 4 ml obsahuje 40 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka s 10 ml obsahuje 100 mg nivolumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: natriumcitrát dihydrát, chlorid sodný, manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1026/001 40 mg injekčná liekovka
EU/1/15/1026/002 100 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajúc informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Nivolumab BMS 10 mg/ml infúzny koncentrát
nivolumab
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. INÉ

Len na jednorazové použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nivolumab BMS 10 mg/ml infúzny koncentrát nivolumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Je dôležité, aby ste počas liečby nosili Bezpečnostnú kartu so sebou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Nivolumab BMS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nivolumab BMS
3. Ako používať Nivolumab BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nivolumab BMS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nivolumab BMS a na čo sa používa

Nivolumab BMS je liek, ktorý sa používa na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (druh rakoviny pľúc) u dospelých. Obsahuje liečivo nivolumab, čo je monoklonálna protilátka, typ bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifickú cieľovú látku v tele.

Nivolumab sa viaže na cieľovú bielkovinu nazývanú receptor programovanej smrti-1 (PD-1, ktorá môže pozastaviť aktivitu T buniek (typ bielych krviniek, ktoré tvoria súčasť imunitného systému, prirodzenej obrany tela). Tým, že sa nivolumab naviaže na PD-1, blokuje jej činnosť a zabraňuje jej pozastaviť aktivitu vašich T buniek. Toto pomáha zvýšiť ich aktivitu proti bunkám nádoru pľúc.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nivolumab BMS

Nivolumab BMS vám nemajú podať

- ak ste **alergický** na nivolumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“). Ak si nie ste istý, **porozprávajte sa o tom so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Nivolumab BMS, obráťte sa na svojho lekára, pretože môže spôsobiť:

- **Problémy s vašimi pľúcami**, ako sú ťažkosti s dýchaním alebo kašeľ. Môžu byť prejavmi zápalu pľúc (pneumonitídy alebo intersticiálneho ochorenia pľúc).
- **Hnačku** (vodová, riedka alebo mäkká stolica) alebo akékoľvek príznaky **zápalu čriev** (kolitídy), ako je bolesť brucha a sliznice alebo krv v stolici.
- **Zápal pečene (hepatitídu)**. Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať abnormálne testy funkcie pečene, zožltnutie očí alebo kože (žltáčku), bolesť v oblasti brucha na pravej strane alebo únavu.

- **Zápál obličiek alebo problémy s vašimi obličkami.** Prejavy a príznaky môžu zahŕňať abnormálne testy funkcie obličiek alebo znížený objem moču.
- **Problémy s vašimi žľazami tvoriacimi hormóny** (zahŕňajú podmozgovú žľazu, štítnu žľazu a nadobličky), ktoré môžu ovplyvniť prácu týchto žliaz. Prejavy a príznaky, že tieto žľazy nepracujú správne, môžu zahŕňať únavu (extrémnu vyčerpanosť), zmenu telesnej hmotnosti alebo bolesť hlavy a poruchy zraku.
- **Cukrovku** (príznaky zahŕňajú nadmerný smäd, močenie značne zvýšeného objemu moču, zvýšenú chuť do jedla s úbytkom telesnej hmotnosti, pocit únavy, ospalivosti, slabosti, sklúčenosti, podráždenosti a celkový pocit nepohody) alebo **diabetickú ketoacidózu** (kyselina v krvi v dôsledku cukrovky).
- **Zápál kože**, ktorý môže viesť k vyrážke a svrbeniu.

Ak máte niektorý z týchto prejavov alebo príznakov alebo ak sa zhoršia, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Nepokúšajte sa sami liečiť vaše príznaky inými liekmi.** Lekár vám môže

- podať ďalšie lieky, aby sa zabránilo komplikáciám a aby sa zmiernili vaše príznaky,
- prerušiť podanie nasledujúcej dávky Nivolumabu BMS,
- alebo úplne ukončiť vašu liečbu Nivolumabom BMS.

Prosím, uvedomte si, že tieto prejavy a príznaky sú **niekedy oneskorené** a môžu sa vyvinúť týždne alebo mesiace po vašej poslednej dávke. Lekár vám pred liečbou skontroluje celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť tiež **krvné testy**.

Predtým, než vám podajú Nivolumab BMS sa poradte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak:

- vám povedali, že sa vám **nádor rozšíril do mozgu**
- máte **autoimunitné ochorenie** (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky);
- máte akýkoľvek **zápal pľúc** v anamnéze;
- ste užívali **lieky na potlačenie vášho imunitného systému**.

Deti a dospievajúci

Nivolumab BMS sa nesmie používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Nivolumab BMS

Predtým, než vám podajú Nivolumab BMS povedzte svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, ako sú kortikosteroidy, keďže tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok Nivolumabu BMS. Ak sa už však liečite Nivolumabom BMS, lekár vám môže podať kortikosteroidy na zmiernenie akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré môžete mať počas liečby a toto neovplyvní účinok lieku.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali akékoľvek ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**. Počas vašej liečby **neužívajte žiadne ďalšie lieky** bez toho, aby ste sa o tom najskôr porozprávali so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Ak ste tehotná, Nivolumab BMS nepoužívajte, pokiaľ vám to váš lekár výslovne nepovie. Účinky Nivolumabu BMS u tehotných žien nie sú známe, no je možné, že liečivo, nivolumab, môže poškodiť plod.

- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby Nivolumabom BMS používať **účinnú antikoncepciu** (na zabránenie počatia) a to ešte minimálne 5 mesiacov po poslednej dávke Nivolumabu BMS.
- Ak počas liečby Nivolumabom BMS otehotníte, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Nie je známe, či sa nivolumab vylučuje do materského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemožno vylúčiť. **Spýtajte sa svojho lekára**, či môžete dojčiť počas liečby alebo po liečbe Nivolumabom BMS.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že nivolumab ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje; no i napriek tomu buďte pri vykonávaní týchto aktivít opatrný, pokým si nie ste istý, že na vás nivolumab nepôsobí nepriaznivo.

Nivolumab BMS obsahuje sodík

Ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka (s nízkym obsahom soli), **povedzte to svojmu lekárovi** pred tým, než vám podajú Nivolumab BMS. Tento liek obsahuje 2,5 mg sodíka v ml koncentrátu.

Tieto informácie nájdete aj v Bezpečnostnej karte pacienta, ktorú vám dá váš lekár. Je dôležité, aby ste túto Bezpečnostnú kartu nosili so sebou a ukázali ju vášmu partnerovi alebo opatrovateľom.

3. Ako používať Nivolumab BMS

Aké množstvo Nivolumabu BMS sa podáva

Množstvo Nivolumabu BMS, ktoré vám budú podávať, sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti.

V závislosti od vašej dávky sa vhodné množstvo lieku Nivolumab BMS pred použitím nariediť 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy. Na získanie potrebnej dávky môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka Nivolumabu BMS.

Ako sa Nivolumab BMS podáva

Liečbu Nivolumabom BMS dostanete v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

Nivolumab BMS vám budú podávať vo forme infúzie (po kvapkách) do žily (vnútrožilovo) počas obdobia 60 minút, každé 2 týždne. Váš lekár bude pokračovať v podávaní Nivolumabu BMS dovtedy, kým z neho budete mať prínos alebo kým budete liečbu znášať.

Ak vynecháte dávku Nivolumabu BMS

Je veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky dohodnuté návštevy ambulancie kvôli podaniu Nivolumabu BMS. Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, opýtajte sa svojho lekára na termín podania vašej nasledujúcej dávky.

Ak prestanete používať Nivolumab BMS

Ukončením vašej liečby sa môže ukončiť účinok lieku. Liečbu Nivolumabom BMS neukončíte, pokiaľ to neprekonzultujete so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby alebo použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Lekár ich s vami prekonzultuje a vysvetlí vám riziká a prínosy vašej liečby.

Dávajte si pozor na závažné príznaky zápalu. Nivolumab BMS pôsobí na váš imunitný systém a môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela. Zápal vám môže spôsobiť závažné poškodenie tela a niektoré zápalové stavy môžu byť život ohrozujúce a môžu si vyžadovať liečbu alebo ukončenie liečby nivolumabom.

V klinických skúšaníach s nivolumabom sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky :

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Znížená chuť do jedla
- Nevoľnosť

- Pocit únavy alebo slabosti

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Nedostatočná funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo prírastok telesnej hmotnosti
- Zápal nervov spôsobujúci znecitlivenie, oslabenie, rezavú alebo pálivú bolesť rúk a nôh, bolesť hlavy, závrat
- Zápal pľúc (pneumonitída), charakterizovaná kašľaním a ťažkosťami s dýchaním; dýchavičnosť (dyspnoe), kašeľ
- Hnačku (vodová, riedka alebo mäkká stolica), vrede v ústach a opar (stomatitída), vracanie, bolesť brucha, zápcha, sucho v ústach
- Kožná vyrážka, svrbenie
- Bolesť svalov, kostí a kĺbov
- Horúčka, edém (opuch)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Bronchitída (zápal priedušiek), infekcie horných dýchacích ciest
- Ochorenie spôsobujúce zápal alebo zväčšenie lymfatických uzlín (Kikuchiho lymfadenitída)
- Alergická reakcia, reakcie súvisiace s podávaním lieku
- Nadobličky nepracujú správne, zápal štítnej žľazy
- Ochorenie, pri ktorom svaly oslabnú a ľahko sa unavia (myastenický syndróm), poškodenie nervov v rôznych častiach tela, ktorý vedie k zníženej citlivosti alebo ovplyvňuje pohyb
- Rýchly tep srdca
- Zápal krvných ciev
- Tekutina v pľúcach
- Zápal čriev (kolitída), vred v tenkom čreve
- Žihľavka (svrbivá, vypuklá vyrážka)
- Zápal svalov spôsobujúci bolesť a stuhnutosť
- Ochorenie obličiek, zlyhanie obličiek.

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Nepokúšajte sa sami liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Zmeny vo výsledkoch vyšetrení

Nivolumab BMS môže spôsobiť zmeny vo výsledkoch testov vykonaných vašim lekárom. Medzi ne patria:

- Znížený počet červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážať krv)
- Abnormálne testy funkcie pečene (zvýšené množstvo pečeňových enzýmov aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy alebo alkalické fosfatázy v krvi, vysoké hladiny bilirubínu v krvi)
- Abnormálne testy funkcie obličiek (zvýšené množstvo kreatinínu v krvi)
- Znížený počet červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážať krv)
- Nezvyčajné hladiny vápnika, draslíka, horčíka alebo sodíka v krvi
- Zvýšená hladina enzýmu, ktorý rozkladá tuky a enzýmu, ktorý rozkladá škrob.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nivolumab BMS

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávať na ďalšie použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nivolumab BMS obsahuje

- Liečivo je nivolumab.
Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 10 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka obsahuje buď 40 mg (v 4 ml) alebo 100 mg (v 10 ml) nivolumabu.
- Ďalšie zložky sú natriumcitrát dihydrát, chlorid sodný (pozri časť 2 „Nivolumab BMS obsahuje sodík“), manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu.

Ako vyzerá Nivolumabu BMS a obsah balenia

Infúzny koncentrát Nivolumabu BMS (sterilný koncentrát) je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať niekoľko svetlých častíc.

Dostupný je v baleniach obsahujúcich buď 1 injekčnú liekovku s objemom 4 ml alebo 1 injekčnú liekovku s objemom 10 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie Nivolumabu BMS

Prípravu lieku má vykonať zaškolený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na asepsu.

Výpočet dávky

Predpísaná dávka pre pacienta sa udáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky vypočítajte celkovú dávku, ktorá sa má podať. Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka koncentráту Nivolumabu BMS.

- **Celková dávka nivolumabu** v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg × predpísaná dávka v mg/kg.
- **Objem koncentráту Nivolumabu BMS** na prípravu dávky (ml) = celková dávka v mg vydelená 10 (sila koncentráту Nivolumabu BMS je 10 mg/ml).

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku **dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.**

Infúzny roztok sa má pripraviť v boxe alebo bezpečnostnej kabíne s laminárnym prúdením vzduchu s použitím štandardných opatrení na bezpečné zaobchádzanie s intravenóznymi látkami.

Nivolumab BMS sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- **bez nariadenia**, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;

alebo

- **po nariadení** na koncentráciu len 1 mg/ml. Konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml. Koncentrát Nivolumabu BMS sa môže nariediť buď s:
 - 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného; alebo
 - 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

KROK 1

- Skontrolujte koncentrát Nivolumabu BMS na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Koncentrát Nivolumabu BMS je číry až opalescenný, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať niekoľko svetlých častíc.
- Odoberte potrebný objem koncentrátu Nivolumabu BMS pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky.

KROK 2

- Koncentrát preneste do sterilnej, prázdnej sklenenej fľaše alebo intravenózneho vaku (s PVC alebo polyolefinu).
- Ak je to aplikovateľné, nariedte potrebným objemom 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy. Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky. Nepretrepávajte.

Podávanie

Infúzny roztok Nivolumabu BMS sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie. Infúzny roztok Nivolumabu BMS podajte **intravenózne počas obdobia 60 minút**.

Infúzny roztok Nivolumabu BMS sa nesmie podávať infúziou v tom istom čase v tej istej intravenózne hadičke s ďalšími látkami. Na podanie infúzie použite samostatnú infúznú hadičku.

Použite infúznú súpravu a in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok Nivolumabu BMS je kompatibilný s:

- PVC obalmi
- Polyolefinovými obalmi
- Sklenenými fľašami
- PVC infúznymi súpravami
- In-line filtrami s polyétersulfónovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm

Po podaní dávky nivolumabu prepláchnite infúznú hadičku 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Podmienky uchovávania a čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

Nivolumab BMS sa musí **uchovávať v chladničke** (2 °C až 8 °C). Injekčné liekovky sa musia uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Nivolumab BMS sa nesmie uchovávať v mrazničke.

Nepoužívajte Nivolumab BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Infúzny roztok Nivolumabu BMS

Podanie infúzie Nivolumabu BMS sa musí ukončiť do 24 hodín po príprave. Ak sa nepoužije okamžite, roztok sa môže uchovávať pri podmienkach, ako sú v chladničke pri teplote (2 °C -8 °C) a chrániť pred svetlom až do 24 hodín [maximálne 4 hodiny z celkových 24 hodín môže byť pri izbovej teplote (20 °C-25 °C) a pri izbovom svetle]. Za iný čas a podmienky uchovávania otvoreného lieku je zodpovedný používateľ.

Likvidácia

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.