

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala s 4 ml vsebuje 40 mg nivolumaba.
Ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg nivolumaba.

Nivolumab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml koncentrata vsebuje 0,1 mmol (ali 2,5 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev. pH vrednost raztopine je približno 6,0, osmolalnost pa približno 340 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nivolumab BMS je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega ploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) po predhodni kemoterapiji pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Nivolumab BMS je 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije na vsaka 2 tedna. Zdravljenje mora trajati dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša.

Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Smernice za trajno ukinitve zdravljenja ali zadržanje odmerka so navedene v preglednici 1. Podrobne smernice za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov so navedene v poglavju 4.4.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom Nivolumab BMS

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni pnevmonitis	Pnevmonitis stopnje 2	Aplikacijo zdravila Nivolumab BMS zadržite dokler simptomi ne izzvenijo, se radiografsko ugotovljene nepravilnosti ne izboljšajo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Pnevmonitis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS trajno ukinite.
Imunsko pogojeni kolitis	Driska ali kolitis stopnje 2 ali 3	Aplikacijo zdravila Nivolumab BMS zadržite dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Driska ali kolitis stopnje 4	Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS trajno ukinite.
Imunsko pogojeni hepatitis	Zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ali skupnega bilirubina stopnje 2	Aplikacijo zdravila Nivolumab BMS zadržite dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Zvišanje vrednosti AST, ALT ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4	Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS trajno ukinite.
Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 2 ali 3	Aplikacijo zdravila Nivolumab BMS zadržite dokler se vrednost kreatinina ne povrne do izhodiščne vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 4	Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS trajno ukinite.
Imunsko pogojene endokrinopatije	Simptomatske endokrinopatije (vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, vnetjem hipofize, insuficienco nadledvičnih žlez in sladkorno boleznijo)	Aplikacijo zdravila Nivolumab BMS zadržite dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi (če je bilo potrebno za zdravljenje simptomov akutnega vnetja) ni končano. Če med hormonskim nadomestnim zdravljenjem ^a simptomi niso prisotni, je treba zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS nadaljevati.
Imunsko pogojeni izpuščaji	Izpuščaji stopnje 3	Aplikacijo odmerka zadržite dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Izpuščaji stopnje 4	Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS trajno ukinite.

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v4; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0").

^a Priporočila za hormonsko nadomestno zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS je treba trajno ukiniti tudi v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov stopnje 2 ali 3, ki kljub prilagoditvi zdravljenja ne minejo (glejte poglavje 4.4), ali v primeru, če odmerka kortikosteroida ni mogoče zmanjšati na 10 mg prednizona ali enakovrednega odmerka na dan.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Nivolumab BMS, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom Nivolumab BMS (glejte tudi navodilo za uporabo).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nivolumab BMS pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Pri bolnikih, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti.

Okvara ledvic

Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti.

Okvara jeter

Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti. Pri bolnikih z zmerno (vrednost skupnega bilirubina $> 1,5 \times$ do $3 \times$ zgornja meja normalne vrednosti [ZMN] in katera koli vrednost AST) ali s hudo (vrednost skupnega bilirubina $> 3 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) okvaro jeter je treba zdravilo Nivolumab BMS uporabljati previdno.

Način uporabe

Zdravilo Nivolumab BMS je namenjeno le za intravensko uporabo. Aplikirati ga je treba v obliki 60-minutne intravenske infuzije. Zdravilo je treba infundirati preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por od 0,2 do 1,2 μm .

Zdravila Nivolumab BMS se ne sme aplikirati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Celotni potreben odmerek zdravila Nivolumab BMS se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredči do najnižje koncentracije 1 mg/ml z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred aplikacijo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba nivolumaba je povezana s pojavom imunsko pogojenih neželenih učinkov. Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki nivolumaba lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja z nivolumabom.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje

neželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje.

Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje z nivolumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb.

Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri zdravljenju z nivolumabom so poročali o hudi pljučnici ali bolezni pljučnega intersticija, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice, kot so radiografske spremembe (npr. fokalni vzorci mlečnega stekla, krpasti infiltrati), dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru pljučnice stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru pljučnice stopnje 2 (simptomatska) je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri zdravljenju z nivolumabom so poročali o hudi driski ali kolitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 4 je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati. Če driska ali kolitis ne mineta, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri zdravljenju z nivolumabom so poročali o hudem hepatitisu. Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati. Če se te laboratorijske vrednosti ne znižajo, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni nefritis ali okvara delovanja ledvic

Pri zdravljenju z nivolumabom so poročali o hudem nefritisu ali okvari delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa in okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 4 je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri zdravljenju z nivolumabom so poročali o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez, vnetjem hipofize, sladkorno boleznijo in diabetično ketoacidozo.

Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene.

V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnega hormona. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z metimazolom. V primeru suma na akutno vnetje ščitnice je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je hormonsko nadomestno zdravljenje ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje ščitnice.

V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje s fiziološkim nadomeščanjem kortikosteroidov. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem kortikosteroidov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje nadledvičnih žlez in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega vnetja hipofize je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem hormonov. V primeru suma na akutno vnetje hipofize je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je zdravljenje

z nadomeščanjem hormonov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje hipofize in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatske sladkorne bolezni je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z insulinom. Za zagotovitev, da je zdravljenje z insulinom ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati vrednosti krvnega sladkorja.

Imunsko pogojeni izpuščaji

Pri zdravljenju z nivolumabom so poročali o hudem izpuščaju, ki bi lahko bil imunsko pogojen (glejte poglavje 4.8). V primeru izpuščaja stopnje 3 je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati, v primeru izpuščaja stopnje 4 pa zdravljenje ukiniti. V primeru hudega izpuščaja je treba uvesti zdravljenje z visokim odmerkom kortikosteroidov v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan prednizona.

Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe nivolumaba previdno pretehtati.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z nivolumabom v različnih odmerkih in zaradi različnih vrst tumorjev: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, hipopituitarizem in miastenjski sindrom.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom lahko nadaljuje. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti.

Infuzijske reakcije

V kliničnih preskušanjih so poročali o pojavu hudih infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava hude infuzijske reakcije je treba infundiranje nivolumaba prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolniki z blago ali zmerno infuzijsko reakcijo se z nivolumabom lahko zdravijo, vendar pa jih je med infundiranjem treba skrbno nadzirati.

Posebne populacije

Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2 , aktivnimi zasevki v možganih ali avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija in bolnike, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili s sistemskimi imunosupresivi, so iz kliničnih preskušanj pri NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možnim tveganjem in koristjo pri vsakem bolniku posebej.

Bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

En ml tega zdravila vsebuje 0,1 mmol (ali 2,5 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Opozorilna kartica za bolnika

Vsak zdravnik, ki predpisuje zdravilo Nivolumab BMS, se mora seznaniti z izobraževalnim gradivom za zdravnike in smernicami za ukrepanje. Zdravnik mora bolniku pojasniti tveganja, povezana z zdravljenjem z zdravilom Nivolumab BMS. Bolnik mora pri vsakem predpisu zdravila prejeti opozorilno kartico za bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nivolumab je humano monoklonsko protiteleso, zato študij farmakokinetičnih interakcij niso izvedli. Ker se monoklonska protitelesa ne presnavljajo z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi, ne pričakujemo, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba.

Druge oblike interakcij

Sistemska imunosupresija

Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov. Preliminarni rezultati kažejo, da sistemska imunosupresija po začetku zdravljenja z nivolumabom ne prepreči odziva na nivolumab.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi nivolumaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani IgG4 prehajajo skozi placento. Nivolumab je IgG4 in kot tak lahko preide iz matere na razvijajoči se plod. Uporaba nivolumaba ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Nivolumab BMS.

Dojenje

Ni znano, ali se nivolumab izloča v materino mleko. Ker se številna zdravila, vključno s protitelesi, lahko izločajo v materino mleko, tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z nivolumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij, ki bi ovrednotile vpliv nivolumaba na plodnost, niso izvedli. Učinek nivolumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti nivolumaba je njegov vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji malo verjeten. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot je utrujenost (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da nivolumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Uporaba nivolumaba je bila najpogosteje povezana s pojavom imunske pogojenih neželenih učinkov. Večina teh neželenih učinkov, vključno z resnimi, je minila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali prekinitvi zdravljenja z nivolumabom (glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" v nadaljevanju).

Zbrani podatki iz dveh študij, izvedenih pri ploščatoceličnem NSCLC (študija CA209017 in študija CA209063), kažejo, da so najpogostejši neželeni učinki ($\geq 10\%$ bolnikov) bili utrujenost (33%), zmanjšanje apetita (15%) in navzea (12%). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih (stopnja 1 ali 2).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki na osnovi zbranih podatkov (n=248) študije CA209017 in študije CA209063 so prikazani v preglednici 2. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih s ploščatoceličnim NSCLC, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (študija CA209017 in študija CA209063)

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	bronhitis, okužba zgornjih dihal
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
občasni	histiocitni nekrotizirajoči limfadenitis (Kikuchijev limfadenitis)
Bolezni imunskega sistema	
občasni	anafilaktična reakcija, preobčutljivost, reakcije, povezane z infundiranjem
Bolezni endokrinega sistema	
pogosti	hipotiroidizem
občasni	insuficienca nadledvičnih žlez, vnetje ščitnice
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	
pogosti	periferna nevropatija, glavobol, omotica
občasni	miastenijski sindrom, polinevropatija
Srčne bolezni	
občasni	tahikardija
Žilne bolezni	
občasni	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	pljučnica, dispneja, kašelj
občasni	pljučni infiltrati
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
pogosti	driska, stomatitis, bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtost, suha usta
občasni	kolitis, razjeda dvanajstnika
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaj, srbenje
občasni	urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	mišično-skeletna bolečina ^a , artralgijska
občasni	revmatična polimialgija
Bolezni sečil	
občasni	tubulointersticijski nefritis, odpoved ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	utrujenost
pogosti	zvišana telesna temperatura, edem
Preiskave	
zelo pogosti	zvišanje vrednosti AST ^b , zvišanje vrednosti ALT ^b , zvišanje vrednosti alkalne fosfataze ^b , zvišanje vrednosti kreatinina ^b , zmanjšanje števila limfocitov ^b , zmanjšanje števila trombocitov ^b , zmanjšanje vrednosti hemoglobina ^b , hiperkalcemija ^b , hipokalcemija ^b , hiperkaliemija ^b , hipokaliemija ^b , hipomagneziemija ^b , hiponatriemija ^b
pogosti	zvišanje vrednosti skupnega bilirubina ^b , zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev ^b , hipermagneziemija ^b , hipernatriemija ^b
občasni	zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti amilaze

^a Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki obsega bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, bolečino v vratu, bolečino v okončinah, bolečino v čeljusti in bolečino v hrbtenici.

^b Pogostnost odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov; Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti" v nadaljevanju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki v nadaljevanju navedenih imunsko pogojenih neželenih učinkov so bili pridobljeni pri bolnikih, ki so prejeli nivolumab v odmerku 3 mg/kg v dveh študijah NSCLC (študija CA209017 in študija CA209063, glejte poglavje 5.1). Smernice za zdravljenje teh neželenih učinkov so navedene v poglavju 4.4.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 5,2 % (13/248). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2,8 % (7/248) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,6 % (4/248) bolnikov. O primerih stopnje 4 ali 5 v teh študijah niso poročali. V študiji 1. faze MDX1106-03 so o pnevmonitisu, vključno s stopnjo 4 pri 1 bolniku, poročali pri 3/37 bolnikov (8,1 %) z NSCLC, ki so prejeli nivolumab v odmerku 3 mg/kg.

Mediani čas do pojava je znašal 11,6 tednov (razpon: 2,6-85,1). Enajst bolnikov je prejelo visoke odmerke kortikosteroidov (odmerke, ki so ustrezali vsaj 40 mg prednizona) z medianim začetnim odmerkom 1,1 mg/kg (razpon: 0,5-4,0), zdravljenje pa je mediano v celoti trajalo 4,3 tedna (razpon: 0,6-13,1). Pri osmih bolnikih, vključno s 4 bolniki s primerom stopnje 3, je bilo zaradi pnevmonitisa zdravljenje z nivolumabom treba trajno ukiniti. Do izboljšanja je prišlo pri vseh 13 bolnikih, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 3,9 tedna (razpon: 0,6-13,4).

Imunsko pogojeni kolitis

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost driske ali kolitisa znašala 9,3 % (23/248). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2 % (5/248) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,6 % (4/248) bolnikov. O primerih stopnje 4 ali 5 v teh študijah niso poročali.

Mediani čas do pojava je znašal 5,6 tednov (razpon: 0,1-91,0). Trije bolniki, vključno z 2 bolnikoma s primerom stopnje 3, so prejeli visoke odmerke kortikosteroidov (odmerke, ki so ustrezali vsaj 40 mg prednizona) z medianim začetnim odmerkom 0,6 mg/kg (razpon: 0,4-1,3), zdravljenje pa je mediano trajalo 2,0 tedna (razpon: 1,4-14,1). Pri enem bolniku je bilo zaradi driske stopnje 3 zdravljenje z nivolumabom treba trajno ukiniti. Do izboljšanja je prišlo pri 19 bolnikih (83 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 2,0 tedna (razpon: 0,1-31,0).

Imunsko pogojeni hepatitis

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 1,2 % (3/248). O primerih stopnje 2 so poročali pri 0,4 % (1/248) bolnikov. O primerih stopnje 3-5 v teh študijah niso poročali.

Mediani čas do pojava je znašal 25,1 tedna (razpon: 4,1-31,1). Nobeden od teh bolnikov ni prejel visokih odmerkov kortikosteroidov. Pri enem bolniku je bilo zaradi zvišanja vrednosti aminotransferaz stopnje 2 treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti. Do izboljšanja je prišlo pri 2 bolnikih (67 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 4,1 tedna (razpon: 2,9-22,3⁺); ⁺ označuje krnjene podatke.

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 3,2 % (8/248). O primerih stopnje 2 so poročali pri 1,2 % (3/248) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 0,4 % (1/248) bolnikov. O primerih nefritisa ali okvare delovanja ledvic stopnje 4 ali 5 v teh študijah niso poročali.

Mediani čas do pojava je znašal 10,5 tedna (razpon: 2,1-27,0). Dva bolnika, vključno z enim bolnikom s primerom stopnje 3 (tubulointersticijski nefritis), sta prejela visoke odmerke kortikosteroidov (odmerke, ki so ustrezali vsaj 40 mg prednizona) z medianim začetnim odmerkom 0,8 mg/kg (razpon: 0,5-1,2), zdravljenje pa je mediano trajalo 5,3 tedna (razpon: 0,9-9,7). Do izboljšanja je prišlo pri 5 bolnikih (71 %), vključno z bolnikom s primerom stopnje 3, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 5,9 tednov (razpon: 0,7-37,6⁺); ⁺ označuje krnjene podatke.

Imunsko pogojene endokrinopatije

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost bolezni ščitnice, vključno s hipotiroidizmom ali vnetjem ščitnice, znašala 4,4 % (11/248). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,6 % (9/248) bolnikov. O boleznih ščitnice stopnje 3-5 niso poročali. Pojavnost insuficience nadledvičnih žlez je znašala 0,4 % (1/248; stopnje 3). O primerih vnetja hipofize, sladkorne bolezni ali diabetične ketoacidoze v teh študijah niso poročali.

Mediani čas do pojava teh endokrinopatij je znašal 17,8 tedna (razpon: 6,1-33,1). Trije bolniki, vključno z enim bolnikom z insuficienco nadledvičnih žlez stopnje 3, so prejeli visoke odmerke kortikosteroidov (odmerke, ki so ustrezali vsaj 40 mg prednizona) z medianim začetnim odmerkom 1,1 mg/kg (razpon: 0,5-1,3), zdravljenje pa je trajalo 2,7 tedna (razpon: 0,6-4,6). Pri bolniku s primerom stopnje 3 je bilo treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti. Do izboljšanja je prišlo pri 6 bolnikih (50 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 20,6 tedna (0,4-47,6⁺); ⁺ označuje krnjene podatke.

Imunsko pogojeni izpuščaji

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost izpuščaja znašala 12,1 % (30/248). O primerih stopnje 2 so poročali pri 1,6 % (4/248) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 0,8 % (2/248) bolnikov. O izpuščaju stopnje 4 ali 5 v teh študijah niso poročali.

Mediani čas do pojava je znašal 8,1 tedna (razpon: 0,3-51,9). Nobeden od teh bolnikov ni prejel visokih odmerkov kortikosteroidov. Pri dveh bolnikih (1 bolnik z izpuščajem stopnje 2 in 1 bolnik z izpuščajem stopnje 3) je bilo treba zdravljenje z nivolumabom trajno ukiniti. Do izboljšanja je prišlo pri 24 bolnikih (83 %), vključno z 2 bolnikoma s primerom stopnje 3. Mediani čas do izboljšanja je znašal 5,7 tedna (razpon: 0,1-46,9⁺); ⁺ označuje krnjene podatke.

Infuzijske reakcije

V študijah CA209017 in CA209063 je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 1,6 % (4/248). O anafilaktični reakciji stopnje 3 in preobčutljivosti stopnje 4 so poročali pri po 1 bolniku. V obeh primerih je bilo treba zdravljenje z nivolumabom prekiniti, reakciji pa sta po ustreznem zdravljenju izzveneli.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti

V študijah CA209017 in CA209063 je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 13,2 % za zmanjšanje števila limfocitov, 9 % za hiponatriemijo, 2,9 % za hiperkalcemijo in hiperkaliemijo, 2,5 % za zmanjšanje vrednosti hemoglobina (vsa zmanjšanja stopnje 3), 2,0 % za hipokaliemijo, 1,6 % za zmanjšanje števila nevtrofilcev, 1,3 % za hipomagneziemijo, 1,2 % za hipokalcemijo, 0,8 % za zvišanje vrednosti skupnega bilirubina in 0,4 % za zvišanje vrednosti AST, zmanjšanje števila trombocitov, hipermagneziemijo in hipernatriemijo. O zvišanju vrednosti ALT, zvišanju vrednosti alkalne fosfataze in zvišanju vrednosti kreatinina stopnje 3 ali 4 niso poročali.

V študiji CA209017 so o hiperkalcemiji poročali pogosteje v skupini, ki je prejela nivolumab (31/130, 24 %), kot v skupini, ki je prejela docetaksel (9/124, 7 %). Natančen vzrok ni znan. V študiji CA209017 o hiperparatiroidizmu sicer niso poročali, vendar pa je treba razmisliti o imunsko pogojenem hiperparatiroidizmu, še posebej v povezavi s hipofosfatemijo (v tej študiji so o njej poročali pri 6 bolnikih s hiperkalcemijo).

Imunogenost

Kot pri drugih terapevtskih beljakovinah tudi pri uporabi nivolumaba obstaja možnost imunskega odziva na nivolumab. Od 497 bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg na vsaka 2 tedna, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 51 bolnikov (10,3 %) pri testiranju s testom elektrokemiluminiscence (ECL) pozitivnih na protitelesa proti zdravilu. Kot trajno pozitivne so označili le 4 bolnike (0,8 %). Nevtralizirajoča protitelesa so odkrili le pri 5 bolnikih (1,0 % vseh), ki so bili pozitivni na protitelesa proti zdravilu. V povezavi z razvojem protiteles proti zdravilu niso ugotovili znakov spremenjenega farmakokinetičnega profila ali profila toksičnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC17

Mehanizem delovanja

Nivolumab je humano monoklonsko IgG4 (imunoglobulin G4) protitelo (HuMAb), ki se veže na receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1) in zavira njegovo interakcijo s PD-L1 in PD-L2. Receptor PD-1 je negativni regulator T-celične aktivnosti, za katerega je bilo dokazano, da sodeluje pri nadzoru T-celičnega imunskega odziva. Posledica zasedenosti receptorja PD-1 z ligandoma PD-L1 in PD-L2, ki ju izražajo antigen predstavitvene celice in sta lahko izražena na tumorskih in drugih celicah v mikrookolju tumorja, je zavrtje proliferacije celic T in sekrecije citokinov. Nivolumab prepreči vezavo ligandov PD-L1 in PD-L2 na receptor PD-1 in tako okrepi T-celični odziv, vključno s protitumorskim odzivom. Na izogenskih mišjih modelih se po zavrtju aktivnosti PD-1 rast tumorja zmanjša.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirana študija faze 3 v primerjavi z docetakselom (študija CA209017)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega ali metastatskega ploščatoceličnega NSCLC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji faze 3 (CA209017). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) pri katerih je bolezen med ali po enem predhodnem režimu kemoterapije na osnovi dvojne platine napredovala in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ali 1. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija ali nezdravljenimi zasevki v možganih so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim ali manjšajočim se odmerkom kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan.

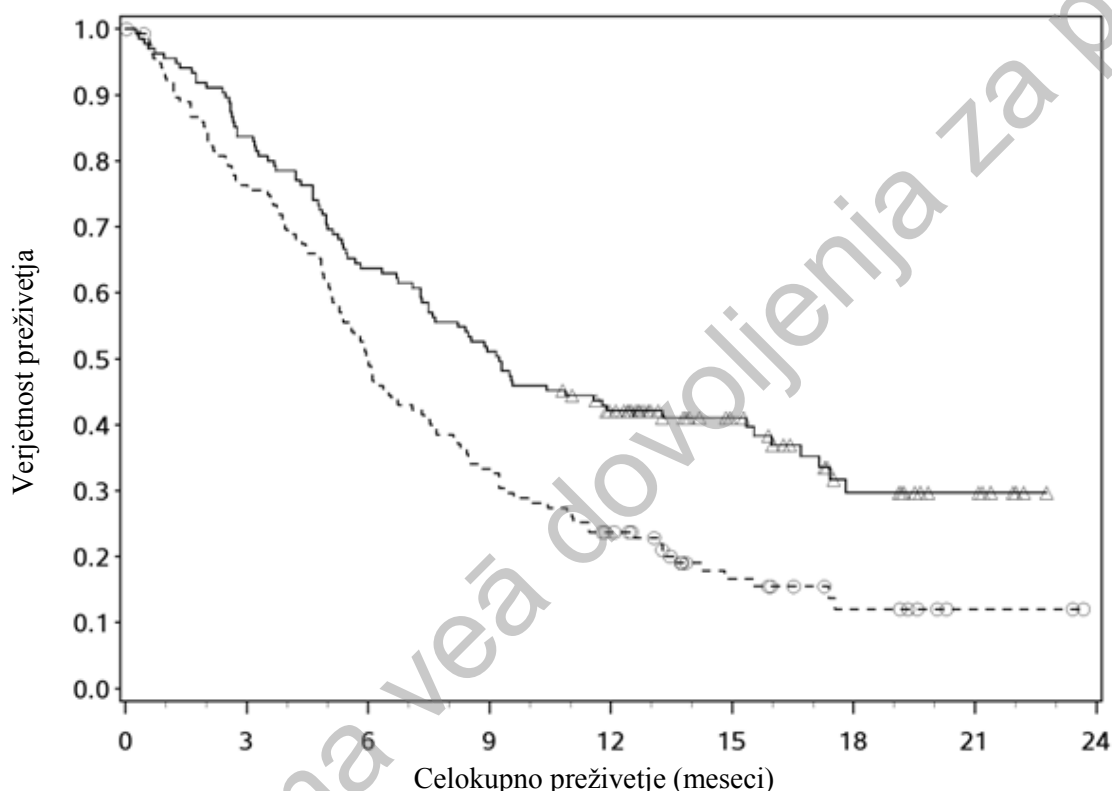
Skupno 272 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (N = 135) v obliki 60-minutne intravenske infuzije na vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z docetakselom (n = 137) v odmerku 75 mg/m² na vsake 3 tedne. Zdravljenje je trajalo dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja na osnovi različice 1.1 kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1*) je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji, nato pa se je nadaljevalo na vsakih 6 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS - *overall survival*). Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena deleža objektivnega odziva (ORR - *objective response rate*) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *progression-free survival*). Poleg tega pa so vrednotili tudi izboljšanje simptomov in splošno

zdravstveno stanje s pomočjo povprečnega indeksa bremena simptomov na lestvici LCSS (*Lung Cancer Symptom Score*) in vizualni analogni lestvici EQ-5D (EQ-VAS).

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 63 let (razpon: 39-85), 44 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 11 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (93 %) in moškega spola (76 %). Pri 31 % bolnikov je bolezen pri zadnjem predhodnem režimu zdravljenja napredovala, 45 % bolnikov pa je nivolumab prejelo v 3 mesecih po dokončanju zadnjega predhodnega režima zdravljenja. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (24 %) ali 1 (76 %).

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 1.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209017)



Število ogroženih oseb									
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 (dogodki: 86/135), mediana in 95 % IZ: 9,23 (7,33; 13,27)								
--○--	Docetaxel (dogodki: 113/137), mediana in 95 % IZ: 6,01 (5,13; 7,33)								

Opažena korist za celokupno preživetje je bila konsistentna po vseh podskupinah bolnikov. Korist za preživetje je bila opažena ne glede na PD-L1 negativno ali PD-L1 pozitivno označenost tumorja (mejna vrednost ekspresije tumorske membrane 1 %, 5 % ali 10 %). Vendar pa vloga tega biološkega označevalca (ekspresija PD-L1) ni bila povsem pojasnjena.

V študijo CA209017 je bilo vključeno omejeno število bolnikov, starih ≥ 75 let (11 bolnikov v skupini, ki je prejela nivolumab, in 18 bolnikov v skupini, ki je prejela docetaxel). Nivolumab je bil numerično manj učinkovit pri celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 1,85; 95 % interval zaupanja: 0,76; 4,51), preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti=1,76; 95 % interval zaupanja: 0,77; 4,05) in deležu objektivnega odziva (9,1 % v primerjavi s 16,7 %). Ti podatki zaradi majhne velikosti vzorca ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (študija CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaksel (n = 137)
Celokupno preživetje		
Dogodki	86 (63,7)	113 (82,5)
Razmerje ogroženosti		0,59
96,85 % IZ		(0,43; 0,81)
p-vrednost		0,0002
Mediana (95 % IZ) meseci	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Delež (95 % IZ) v 12. mesecu	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potrjeni objektivni odziv	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
(95 % IZ)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Razmerje obetov (95 % IZ)		2,64 (1,27; 5,49)
p-vrednost		0,0083
Popolni odziv (CR)	1 (0,7 %)	0
Delni odziv (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabilna bolezen (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	ni dosežena (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	105 (77,8)	122 (89,1)
Razmerje ogroženosti		0,62
95 % IZ		(0,47; 0,81)
p-vrednost		< 0,0004
Mediana (95 % IZ) (meseci)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Delež (95 % IZ) v 12. mesecu	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Delež izboljšanja z boleznijo povezanih simptomov, ovrednoten po lestvici LCSS, je bil podoben med skupino z nivolumabom (18,5 %) in skupino z docetakselom (21,2 %). Povprečna ocena EQ-VAS se je sčasoma povečala v obeh skupinah zdravljenja, kar kaže boljše splošno zdravstveno stanje bolnikov, ki so ostali na zdravljenju.

Študija faze 2 z enim krakom (študija CA209063)

Študija CA209063 je bila odprta študija z enim krakom, izvedena pri 117 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim NSCLC po dveh ali več predhodnih režimih zdravljenja. Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v študiji CA209017. Pri uporabi nivolumaba v odmerku 3 mg/kg je delež celokupnega odziva znašal 14,5 % (95 % interval zaupanja: 8,7-22,2 %), mediana celokupnega preživetja 8,21 meseca (95 % interval zaupanja: 6,05-10,9 meseca), mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa 1,87 meseca (95 % interval zaupanja: 1,77-3,15 meseca). Preživetje brez napredovanja bolezni so vrednotili na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1. Ocenjeni delež 1-letnega preživetja je znašal 41 %.

Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih

O posebnih razlikah v varnosti in učinkovitosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (< 65 let) niso poročali. Pri bolnikih, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z nivolumabom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignih solidnih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V razponu odmerkov od 0,1 do 10 mg/kg je farmakokinetika nivolumaba linearna. Na osnovi podatkov analize populacijske farmakokinetike geometrijski srednji očistek nivolumaba znaša 9,5 ml/uro, končni razpolovni čas 26,7 dni, povprečna izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi odmerka 3 mg/kg na vsaka 2 tedna pa 75,3 µg/ml.

Očistek nivolumaba se povečuje s povečevanjem telesne mase. Z uporabo na telesno maso prilagojenih odmerkov zagotovimo približno enakomerno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja pri širokem razponu telesnih mas (od 34 do 162 kg).

Presnovna pot nivolumaba ni bila opisana. Pričakuje se, da nivolumab razpade do manjših peptidov in aminokislin preko katabolnih poti na enak način kot endogeni IgG.

Posebne populacije

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike ne kaže razlik v očistku nivolumaba glede na starost, spol, raso, vrsto tumorja, velikost tumorja in okvaro jeter. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, izhodiščna ocena glomerulne filtracije (GFR - *glomerular filtration rate*), vrednost albumina, telesna masa in blaga okvara jeter so sicer imeli vpliv na očistek nivolumaba, vendar pa učinek ni bil klinično pomemben.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na očistek nivolumaba so v analizah populacijske farmakokinetike ovrednotili pri bolnikih z blago (GFR < 90 in ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), zmerno (GFR < 60 in ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) ali s hudo (GFR < 30 in ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic niso ugotovili pomembnejših razlik v očistku nivolumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na očistek nivolumaba so v analizah populacijske farmakokinetike ovrednotili pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $1,0 \times$ do $1,5 \times$ ZMN ali AST > ZMN po kriterijih ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta za disfunkcijo jeter; n = 92) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (skupni bilirubin in AST \leq ZMN; n = 804). Pri bolnikih z blago okvaro jeter niso ugotovili pomembnejših razlik v očistku nivolumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z zmerno (skupni bilirubin > $1,5 \times$ do $3 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) ali s hudo okvaro jeter (skupni bilirubin > $3 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) uporabe nivolumaba niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na mišjih modelih gestacije je bilo dokazano, da zavrtje PD-L1 signalne poti poruši toleranco za plod in poveča izgube plodov. Vpliv nivolumaba na prenatalni in postnatalni razvoj so raziskovali pri opicah, ki so prejemale nivolumab dvakrat na teden od začetka organogeneze v prvem trimesečju do kotitve. Izpostavljenost je bila bodisi 8-krat bodisi 35-krat večja od izpostavljenosti človeka pri uporabi kliničnega odmerka 3 mg/kg nivolumaba (na osnovi vrednosti AUC). Poročali so o od odmerka odvisnem povečanju izgub plodov in o večji neonatalni umrljivosti od tretjega trimesečja dalje.

Preostali mladiči samic, ki so prejemale nivolumab, so preživel do predvidenega časa, brez kliničnih znakov, povezanih z uporabo zdravila, sprememb v normalnem razvoju, vplivov na maso organov ali makroskopskih in mikroskopskih patoloških sprememb. Rezultati indeksov rasti, pa tudi teratogeni, nevrovedenjski, imunološki in klinični patološki parametri so bili do 6 meseca po kotitvi primerljivi s kontrolno skupino. Vendar pa se na osnovi mehanizma delovanja nivolumaba pri izpostavljenosti ploda nivolumabu lahko poveča tveganje za razvoj imunsko pogojenih boleznih ali spremeni normalni imunski odziv. Pri miših z izbitim PD-1 so poročali o imunsko pogojenih boleznih.

Študij o vplivu nivolumaba na plodnost niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat dihidrat
natrijev klorid
manitol (E421)
pentetska kislina (dietilentriaminopentaocetna kislina)
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
klorovodikova kislina (za uravnavo pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Zdravilo Nivolumab BMS se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial

2 leti

Po odprtju

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo infundirati ali razredčiti in infundirati takoj po odprtju vial.

Po pripravi raztopine za infundiranje

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se ne uporabi takoj, je bilo dokazano, da je zdravilo Nivolumab BMS med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 24 ur, če se ga shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo, in največ 4 ure pri temperaturi od 20 °C do 25 °C in sobni svetlobi (te 4 ure od skupnih 24 ur pa vključujejo tudi obdobje same aplikacije zdravila).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

4 ml koncentrata v 10-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in temnomodro dvizno zaporko (aluminij). Pakiranje z 1 vialo.

10 ml koncentrata v 10-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in sivo dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Priprava in aplikacija

Izračun odmerka

Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku. Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot eno vialo s koncentratom zdravila Nivolumab BMS.

- Celotni odmerek nivolumaba v mg = telesna masa bolnika v kg × predpisani odmerek v mg/kg.
- Volumen koncentrata zdravila Nivolumab BMS za pripravo odmerka (ml) = celotni odmerek v mg deljeno z 10 (jakost koncentrata zdravila Nivolumab BMS je 10 mg/ml).

Priprava raztopine za infundiranje

Pri pripravi raztopine za infundiranje morate zagotoviti aseptične pogoje. Raztopino za infundiranje morate pripraviti v komori z laminarnim pretokom zraka ali v za to določenem prostoru. Pri pripravi morate upoštevati običajne previdnostne ukrepe za varno rokovanje z učinkovinami za intravensko uporabo.

Zdravilo Nivolumab BMS se lahko aplicira intravensko:

- brez redčenja, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- po redčenju do najnižje koncentracije 1 mg/ml. Končna koncentracija raztopine za infundiranje mora biti v razponu od 1 do 10 mg/ml. Za redčenje koncentrata zdravila Nivolumab BMS lahko uporabite:
 - 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
 - 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

1. KORAK

- Koncentrat zdravila Nivolumab BMS preglejte glede prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Koncentrat zdravila Nivolumab BMS je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila Nivolumab BMS izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo.

2. KORAK

- Koncentrat prenesite v sterilno, izpraznjeno steklenico ali intravenski vsebnik (PVC ali poliolefin).
- Po potrebi koncentrat razredčite s potrebno količino 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje. Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Aplikacija

Nivolumab BMS raztopine za infundiranje ne smete aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Nivolumab BMS raztopino za infundiranje morate aplicirati v obliki 60-minutne intravenske infuzije. Nivolumab BMS raztopine za infundiranje ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Za infundiranje morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo.

Uporabite infuzijski sistem in sterilni, nepirogeni linijski filter, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Nivolumab BMS raztopina za infundiranje je kompatibilna z vsebniki iz PVC-ja in poliolefina, steklenicami, infuzijskimi sistemi iz PVC-ja in linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po končanem infundiranju odmerka nivolumaba infuzijsko linijo splaknite z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

Odstranjevanje

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1026/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire
03801
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred začetkom trženja zdravila Nivolumab BMS mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s komunikacijskimi mediji, načinom distribucije in vseh drugih vidikov programa. Izobraževalni program je namenjen povečanju ozaveščenosti o možnosti pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi zdravila Nivolumab BMS, kako ukrepati v primeru njihovega pojava in okrepiti ozaveščenost bolnikov ali oseb, ki zanje skrbijo, o znakih in simptomih, ki so pomembni za zgodnje odkritje teh neželenih učinkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, v kateri bo tržil zdravilo Nivolumab BMS, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predpisovali zdravilo Nivolumab BMS, in bolniki/osebe, ki zanje skrbijo, ki bodo zdravilo uporabljali, imeli dostop/bodo prejeli naslednji izobraževalni paket:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Opozorilno kartico za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Priročnik za ukrepanje v primeru pojava neželenih učinkov

Priročnik za ukrepanje v primeru pojava neželenih učinkov mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Relevantne podatke (npr. o resnosti, jakosti, pogostnosti, času pojava, reverzibilnosti neželenega učinka, kot je primerno) za naslednja varnostna tveganja:
 - imunsko pogojeni pnevmonitis
 - imunsko pogojeni kolitis
 - imunsko pogojeni hepatitis
 - imunsko pogojeni nefritis ali okvara delovanja ledvic
 - imunsko pogojene endokrinopatije
 - imunsko pogojeni izpuščaji
 - drugi imunsko pogojeni neželeni učinki
- Podrobnosti, kako zmanjšati varnostna tveganja z ustreznim nadziranjem in ukrepanjem.
- **Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
- Pri zdravljenju z zdravilom Nivolumab BMS se lahko poveča tveganje za:
 - imunsko pogojeni pnevmonitis
 - imunsko pogojeni kolitis
 - imunsko pogojeni hepatitis
 - imunsko pogojeni nefritis ali okvaro delovanja ledvic
 - imunsko pogojene endokrinopatije
 - imunsko pogojeni izpuščaji
 - druge imunsko pogojene neželene učinke
- Znake ali simptome varnostnih tveganj in navodilo, kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>1. Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti dopolnjene podatke o celokupnem preživetju za študijo CA209017: randomizirana študija faze 3 uporabe nivolumaba v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z napredujočim ali metastatskim ploščatoceličnim NSCLC, pri katerih je bolezen napredovala med ali po enem predhodnem režimu kemoterapije na osnovi dvojne platine.</p>	<p>Dopolnjene podatke je treba predložiti do 31. decembra 2015</p>
<p>2. Dodatno je treba raziskati vrednost bioloških označevalcev za predvidevanje učinkovitosti nivolumaba, in sicer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadaljevati raziskave optimalne mejne vrednosti PD-L1 pozitivnosti na osnovi trenutne testne metode za dodatno ovrednotenje njene napovedne vrednosti za učinkovitost nivolumaba. Te analize bodo izvedene v študijah CA209037 in CA209066 pri bolnikih z napredujočim melanomom. 2. Dodatno raziskati še vrednost drugih bioloških označevalcev poleg vrednosti statusa ekspresije PD-L1 na membrani tumorskih celic z IHC (npr. druge metode/testi in pripadajoče mejne vrednosti, ki bi lahko povečali občutljivost in specifičnost predvidevanja odziva na zdravljenje na osnovi PD-L1, PD-L2, tumorje infiltrirajočih limfocitov z določanjem gostote CD8+T, RNA podpisa ipd.) kot napovednika učinkovitosti nivolumaba. Te dodatne analize bioloških označevalcev se izvedejo v okviru študije CA209-038 in študije CA209-066. 3. Po odobritvi še dodatno raziskati povezavo med ekspresijo PDL-1 in PDL-2 v študijah 1. faze (CA209009, CA209038 in CA209064). 4. Dodatno raziskati analize povezave med ekspresijo PDL-1 in PDL-2, izvedene v študiji CA209-066. 5. Po odobritvi še dodatno raziskati morebitno spremembo PD-L1 statusa tumorja med zdravljenjem in/ali napredovanjem tumorja v študijah CA209-009, CA209-038 in CA209-064. 	<p>30. september 2015</p> <p>30. september 2017</p> <p>31. marec 2017</p> <p>31. december 2017</p> <p>30. september 2017</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
nivolumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala s 4 ml vsebuje 40 mg nivolumaba.
Ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg nivolumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetska kislina, polisorbitat 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1026/001 40 mg viala
EU/1/15/1026/002 100 mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje nivolumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

Pomembno je, da imate med zdravljenjem opozorilno kartico pri sebi.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nivolumab BMS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nivolumab BMS
3. Kako uporabljati zdravilo Nivolumab BMS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nivolumab BMS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nivolumab BMS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nivolumab BMS uporabljamo za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka (vrsta pljučnega raka) pri odraslih. Zdravilna učinkovina zdravila Nivolumab BMS je nivolumab. Nivolumab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki prepozna in se pritrdi na posebno ciljno mesto v telesu.

Nivolumab se pritrdi na ciljno beljakovino, imenovano receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1), ki lahko zavre aktivnost celic T (vrsta belih krvnih celic, ki so sestavni del imunskega sistema, naravne obrambe telesa). Nivolumab s pritrditvijo na PD-1 zavre njegovo delovanje in prepreči, da bi le-ta zavrl delovanje celic T. Na ta način pomaga povečati njihovo aktivnost proti pljučnim rakavim celicam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nivolumab BMS

Zdravila Nivolumab BMS ne smete prejeti

- če ste **alergični** na nivolumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, **se posvetujte z zdravnikom**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Nivolumab BMS se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo lahko povzroči:

- **težave s pljuči**, kot so težave z dihanjem ali kašelj. To so lahko znaki vnetja pljuč (pljučnica ali bolezen pljučnega intersticija).
- **drisko** (vodeno, kašasto ali mehko blato) ali kateri koli simptom **vnetja črevesa** (kolitis), kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu.

- **vnetje jeter (hepatitis).** Znaki in simptomi hepatitisa lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja jeter, rumeno obarvanje oči ali kože (zlatenica), bolečino v desnem predelu trebuha ali utrujenost.
- **vnetje ali težave z ledvicami.** Znaki in simptomi lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja ledvic ali zmanjšanje volumna izločenega seča.
- **težave z žlezami, ki izločajo hormone** (vključno s hipofizo, ščitnico in nadledvičnimi žlezami). Težave lahko vplivajo na delovanje teh žlez. Znaki in simptomi okvare delovanja teh žlez lahko vključujejo izčrpanost (ekstremno utrujenost), spremembe telesne mase ali glavobol in motnje vida.
- **sladkorno bolezen** (simptomi vključujejo prekomerno žejo, izločanje večje količine urina, povečan apetit z zmanjšanjem telesne mase, občutek utrujenosti, zaspanosti, oslabelosti, depresije, razdražljivosti in splošnega slabega počutja) ali **diabetično ketoacidozo** (kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni).
- **vnetje kože**, ki lahko povzroči izpuščaj in srbenje.

Če opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov ali če znaki ali simptomi postajajo hujši, **o tem nemudoma obvestite zdravnika. Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.**

Zdravnik vam lahko:

- predpiše uporabo drugih zdravil, da prepreči zaplete in ublaži simptome,
- zadrži naslednji odmerek zdravila Nivolumab BMS,
- ali zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS ukine.

Ti znaki in simptomi so **včasih zakasneli** in se lahko pojavijo šele več tednov ali mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Pred uvedbo zdravljenja bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje, med zdravljenjem pa opravljal **krvne preiskave**.

Preden boste prvič prejeli zdravilo Nivolumab BMS se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če vam je zdravnik povedal, da se je **rak razširil v možgane**.
- če imate **avtoimunsko bolezen** (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice).
- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč**.
- če se zdravite z **zdravili, ki zavirajo imunski sistem**.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nivolumab BMS se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Nivolumab BMS

Preden boste prvič prejeli zdravilo Nivolumab BMS obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo, ki zavira imunski sistem, kot so kortikosteroidi. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Nivolumab BMS. Med zdravljenjem z zdravilom Nivolumab BMS pa vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje s kortikosteroidi za ublažitev katerega koli možnega neželenega učinka, ki se lahko pojavi med zdravljenjem. Takšno zdravljenje ne vpliva na učinek zdravila Nivolumab BMS.

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Med zdravljenjem **ne jemljite nobenega drugega zdravila**, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Obvestite zdravnika, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, načrtujete zanositev ali dojite.

Med nosečnostjo zdravila Nivolumab BMS ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika. Učinki zdravila Nivolumab BMS pri nosečnicah niso znani, vendar pa obstaja možnost, da zdravilna učinkovina nivolumab škoduje nerojenemu otroku.

- Če ste v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom Nivolumab BMS in še vsaj 5 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Nivolumab BMS, uporabljati **učinkovito obliko kontracepcije**.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Nivolumab BMS zanosite, o tem **obvestite zdravnika**.

Ni znano, če se nivolumab izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. O dojenju med ali po zdravljenju z zdravilom Nivolumab BMS se **posvetujte z zdravnikom**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost vpliva nivolumaba na sposobnost upravljanja vozil in strojev je majhna, vendar pa morate biti vseeno pozorni, da nivolumab pri vas nima negativnih vplivov na tovrstne aktivnosti.

Zdravilo Nivolumab BMS vsebuje natrij

Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (soli), o tem pred prvim prejemom zdravila Nivolumab BMS **obvestite zdravnika**. En mililiter koncentrata tega zdravila vsebuje 2,5 mg natrija.

Te informacije lahko najdete tudi na opozorilni kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da imate opozorilno kartico vedno pri sebi in jo pokažete partnerju ali osebam, ki skrbijo za vas.

3. Kako uporabljati zdravilo Nivolumab BMS

Odmerek zdravila Nivolumab BMS

Količina zdravila Nivolumab BMS, ki jo boste prejeli, se izračuna na osnovi telesne mase. Priporočeni odmerek je 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase.

Odvisno od potrebnega odmerka bodo ustrezno količino zdravila Nivolumab BMS pred uporabo razredčili z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Za potreben odmerek bo morda treba uporabiti več kot eno vialo zdravila Nivolumab BMS.

Način uporabe zdravila Nivolumab BMS

Zdravilo Nivolumab BMS boste prejeli v bolnišnici pod nadzorom zdravnika z ustreznimi izkušnjami.

Zdravilo Nivolumab BMS boste prejeli v obliki kapljične infuzije v veno (intravensko). Infuzija bo trajala 60 minut, zdravilo pa boste prejeli vsaka 2 tedna. Zdravljenje z zdravilom Nivolumab BMS bo trajalo dokler bo prisotna njegova korist oziroma dokler boste zdravilo prenašali.

Če niste prejeli odmerka zdravila Nivolumab BMS

Zelo pomembno je, da prejmete vse predvidene odmerke zdravila Nivolumab BMS. Če ob dogovorjenem terminu niste uspeli priti, se o prejemu naslednjega odmerka zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Nivolumab BMS

Če zdravljenje prekinete, lahko učinek zdravila izostane. Zdravljenja z zdravilom Nivolumab BMS ne smete prekiniti, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Če imate o zdravljenju ali uporabi zdravila dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pojasnil vsa tveganja in koristi zdravljenja.

Pozorni morate biti na pomembne simptome vnetja. Zdravilo Nivolumab BMS deluje na imunski sistem in lahko povzroči vnetje posameznih delov telesa. Vnetje lahko resno škoduje telesu, nekatera vnetna stanja pa lahko tudi ogrozijo življenje, zato jih je treba ustrezno zdraviti ali zdravljenje z nivolumabom prekiniti.

V kliničnih preskušanjih, izvedenih z nivolumabom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje apetita
- siljenje na bruhanje
- občutek utrujenosti ali šibkosti

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano delovanje ščitnice, kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase
- vnetje živcev, kar lahko povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekoč občutek v rokah ali nogah, glavobol, omotica
- vnetje pljuč (pljučnica), za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem, oteženo dihanje (dispneja), kašelj
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis), bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtost, suha usta
- kožni izpuščaji, srbenje
- bolečine v mišicah, kosteh in sklepih
- zvišana telesna temperatura, edem (oteklina)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bronhitis, okužbe zgornjih dihal
- bolezen, ki povzroči vnetje ali povečanje bezgavk (Kikuchijev limfadenitis)
- alergijska reakcija, reakcije, povezane z dajanjem zdravila
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez, vnetje ščitnice
- stanje pri katerem mišice oslabijo in se hitro utrudijo (miastenjski sindrom), okvara živcev v različnih delih telesa, kar lahko povzroči zmanjšanje občutka ali prizadene gibanje
- hiter srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- tekočina v pljučih
- vnetje črevesa (kolitis), razjeda tankega črevesa
- koprivnica (srbeči, izbokli izpuščaji)
- vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost
- bolezen ledvic, odpoved ledvic.

Če se pojavi kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**. Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.

Spremembe, ugotovljene pri preiskavah

Zdravilo Nivolumab BMS lahko povzroči spremembe v izvidih preiskav, ki jih bo opravil zdravnik.

Te spremembe so:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišanje vrednosti jetrnih encimov aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze ali alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi)
- nenormalni izvidi delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v krvi)
- nenormalne vrednosti kalcija, kalija, magnezija ali natrija v krvi
- zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje maščobe, in zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje škrob

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se **posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nivolumab BMS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nivolumab BMS

- Zdravilna učinkovina je nivolumab.
En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala vsebuje 40 mg (v 4 ml) ali 100 mg (v 10 ml) nivolumaba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid (glejte poglavje 2 “Zdravilo Nivolumab BMS vsebuje natrij”), manitol (E421), pentetska kislina, polisorbitat 80, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

Izgled zdravila Nivolumab BMS in vsebina pakiranja

Nivolumab BMS koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo s 4 ml zdravila ali 1 vialo z 10 ml zdravila.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in aplikacija zdravila Nivolumab BMS

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Izračun odmerka

Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku. Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot le eno vialo s koncentratom zdravila Nivolumab BMS.

- **Celotni odmerek nivolumaba** v mg = telesna masa bolnika v kg × predpisani odmerek v mg/kg.
- **Volumen koncentrata zdravila Nivolumab BMS** za pripravo odmerka (ml) = celotni odmerek v mg deljeno z 10 (jakost koncentrata zdravila Nivolumab BMS je 10 mg/ml).

Priprava raztopine za infundiranje

Pri pripravi raztopine za infundiranje **morate zagotoviti aseptične pogoje**. Raztopino za infundiranje morate pripraviti v komori z laminarnim pretokom zraka ali v za to določenem prostoru. Pri pripravi morate upoštevati običajne previdnostne ukrepe za varno rokovanje z učinkovinami za intravensko uporabo.

Zdravilo Nivolumab BMS se lahko aplicira intravensko:

- **brez redčenja**, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- **po redčenju** do najnižje koncentracije 1 mg/ml. Končna koncentracija raztopine za infundiranje mora biti v razponu od 1 do 10 mg/ml. Za redčenje koncentrata zdravila Nivolumab BMS lahko uporabite:
 - 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
 - 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

1. KORAK

- Koncentrat zdravila Nivolumab BMS pregledajte glede prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Koncentrat zdravila Nivolumab BMS je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje manjše število neznatnih delcev.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila Nivolumab BMS izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo.

2. KORAK

- Koncentrat prenesite v sterilno, izpraznjeno steklenico ali intravenski vsebnik (PVC ali poliolefin).
- Po potrebi koncentrat razredčite s potrebno količino 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje. Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Aplikacija

Nivolumab BMS raztopine za infundiranje ne smete aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Nivolumab BMS raztopino za infundiranje morate aplicirati v **obliki 60-minutne intravenske infuzije**.

Nivolumab BMS raztopine za infundiranje ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Za infundiranje morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo.

Uporabite infuzijski sistem in sterilni, nepirogeni linijski filter, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 μ do 1,2 μ m).

Nivolumab BMS raztopina za infundiranje je kompatibilna:

- z vsebniki iz PVC-ja,
- z vsebniki iz poliolefina,
- s steklenicami,
- z infuzijskimi sistemi iz PVC-ja,
- z linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona z velikostjo por od 0,2 μ m do 1,2 μ m.

Po končanem infundiranju odmerka nivolumaba infuzijsko linijo splaknite z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

Shranjevanje in rok uporabnosti

Zaprte vial

Zdravilo Nivolumab BMS **shranjujte v hladilniku** (2 °C do 8 °C). Vial shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila Nivolumab BMS ne smete zamrzovati.

Zdravila Nivolumab BMS ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Raztopina zdravila Nivolumab BMS, pripravljena za infundiranje

Infundiranje zdravila Nivolumab BMS je treba dokončati v 24 urah po pripravi. Če se zdravila ne uporabi takoj, se raztopino lahko za največ 24 ur shrani v hladilniku (2 °C do 8 °C), zaščiteno pred svetlobo [od skupnih 24 ur je raztopina lahko največ 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) in sobni svetlobi]. Za drugačen čas in pogoje shranjevanja med uporabo zdravila je odgovoren uporabnik.

Odstranjevanje

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.