

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu.

Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmola (lub 2,5 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w Tabeli 1. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem OPDIVO

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić OPDIVO
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić OPDIVO
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić OPDIVO
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić OPDIVO
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowe endokrynopatie (w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki, niewydolność kory nadnerczy i cukrzyca)	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować stosowanie produktu OPDIVO wraz z hormonalną terapią zastępczą ^a , do czasu kiedy nie występują objawy.
Wysypka pochodzenia immunologicznego	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić OPDIVO

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.

Należy również trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego OPDIVO w przypadku działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.4), lub w przypadku braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski na temat tych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm .

Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie niwolumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia niwolumabem lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Stosowanie niwolumabu u pacjentów z szybko postępującą chorobą

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą (patrz punkt 5.1).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W

przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab musi być trwale odstawiony.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego lub zaburzenie czynności nerek

Podczas leczenia niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek lub niewydolność nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek i zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, niedoczynność przysadki, cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub

objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć leczenie metamidolem. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej niedoczynności przysadki należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii.

Wysypka pochodzenia immunologicznego

W czasie leczenia niwolumabem obserwowano ciężką wysypkę, która może być pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizacja, neuropatia autoimmunologiczna (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej oraz zespół miasteniczny.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab pod ścisłą kontrolą.

Szczególne populacje

W głównych badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu, czerniakiem gałki ocznej, chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania. Ponadto z badania CA209037 wykluczeni byli pacjenci, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. związane z leczeniem anty-CTLA-4 (patrz punkt 5.1). W przypadku braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Doświadczenie ze stosowaniem niwolumabu u wcześniej nieleczonych pacjentów chorych na czerniaka z mutacją genu BRAF jest ograniczone.

Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu

Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Inne formy interakcji

Immunosupresja systemowa

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność wobec zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a niwolumab jest przeciwciałem z klasy IgG4, dlatego niwolumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania niwolumabu w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem. Należy stosować skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu OPDIVO.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ liczne produkty lecznicze, w tym przeciwciała, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie niwolumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych jest mało prawdopodobne, aby niwolumab miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie (patrz punkt 4.8) należy zalecić pacjentom, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dopóki nie są pewni, że niwolumab nie wpływa negatywnie na ich organizm.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Wyniki zebrane w dwóch badaniach 3 fazy dotyczących czerniaka (CA209066 i CA209037) wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były uczucie zmęczenia (33%), wysypka (20%), świąd (18%), biegunka (16%) i nudności (14%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopienia 1. lub 2.).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2. przedstawiono działania niepożądane odnotowane ($n = 474$) w badaniach CA209037 i CA209066. Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych.

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. (CA209066 and CA209037)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym
Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna ^a , nadwrażliwość ^a
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa, cukrzyca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	hiponatremia, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego ^a , neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	arytmia (w tym arytmia komorowa) ^b
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie
Niezbyt często	zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^d , ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia
Często	gorączka, obrzęk, (w tym obrzęk obwodowy)
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT ^e , zwiększenie aktywności AlAT ^e , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^e , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^e , zwiększenie stężenia kreatyniny ^e , limfocytopenia ^e , małopłytkowość ^e , niedokrwistość ^e
Często	zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, neutropenia ^e

^a Zaobserwowane w badaniach poza zakończonymi badaniami klinicznymi fazy 3 dotyczącymi czerniaka (CA209066 i CA209037).

^b Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej

chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z niwolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa).

- ^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry oraz złuszczone zapalenie skóry.
- ^d Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle szczęki, bóle kręgosłupa.
- ^e Częstość odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące poniższych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w dwóch badaniach fazy 3 (CA209066 i CA209037, patrz punkt 5.1). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych przedstawiono w punkcie 4.4.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wyniosła 2,3% (11/474). We wszystkich przypadkach nasilenie zaburzeń oceniono na stopnia 1. lub 2. Zaburzenia stopnia 2. stwierdzono u 1,7% (8/474) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 0,8–5,1). Ośmiu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,5 mg/kg mc. (zakres: 0,7–4,8), przez okres, którego mediana wyniosła 0,6 miesiąca (zakres: 0,1–1,0). Zaburzenia ustąpiły u 8 pacjentów (73%), a mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0,2–2,8).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wyniosła 16,5% (78/474). Zdarzenia stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 3,2: (15/474) i 1,3% (6/474) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5.

Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0–13,3). Siedmiu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,0 mg/kg mc. (zakres: 0,6–4,7), przez okres, którego mediana wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: 0,1–2,4). Dwoch pacjentów (0,4%) z zapaleniem jelita grubego stopnia 3. wymagało trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 68 pacjentów (88%), a mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 0,3 miesiąca (zakres: 0,0–12,5+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wyniosła 6,8% (32/474). Zdarzenia stopnia 2, 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 0,8% (4/474), 1,5% (7/474) i 0,4% (2/474) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5.

Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 0,5–14,0). Czterech pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,6 mg/kg mc. (zakres: 0,4–4,7), przez okres, którego mediana wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 0,9–1,7). Sześciu pacjentów (1,3%), 4 z nieprawidłowymi wynikami badań

czynności wątroby stopnia 3. i 2 stopnia 4., wymagało trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 26 pacjentów (81%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,2–9,6+).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek wynosiła 1,9% (9/474). Zdarzenia stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 0,2% (1/474) i 0,6% (3/474) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek stopnia 4. lub 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: 0,9–6,4). Czterech pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,3 mg/kg mc. (zakres: 0,7–2,1), przez okres, którego mediana wynosiła 0,5 miesiąca (zakres: 0,2–1,0). Zaburzenia ustąpiły u 7 pacjentów (78%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,25 miesiąca (zakres: 0,5–4,7+).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 7,6% (36/474). Choroby tarczycy stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 4,2% (20/474) i 0,2% (1/474) pacjentów. Niedoczynność przysadki (stopnia 3.), niewydolność kory nadnerczy (stopnia 2.), cukrzyca (stopnia 2.) i cukrzycowa kwasica ketonowa (stopnia 3.) wystąpiły każda u 1 pacjenta (każda 0,2%).

Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 0,8–10,8). Dwóch pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), w dawce początkowej 0,7 mg/kg mc. oraz 1,3 mg/kg mc. odpowiednio przez 0,4 miesiąca oraz 0,7 miesiąca. Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (45%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,4 mies. (0,2–15,4+).

Wysypka pochodzenia immunologicznego

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania wysypki wyniosła 36,1% (171/474). Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły u 6,1% (29/474) i 0,8% (4/474) pacjentów. W badaniach tych nie zgłoszono żadnego przypadku stopnia 4. lub 5.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–13,1). Dwóch pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), w dawce początkowej 0,7 mg/kg mc. oraz 0,9 mg/kg mc. odpowiednio przez 0,5 miesiąca oraz 0,1 miesiąca. Zaburzenia ustąpiły u 87 pacjentów (51%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 4,6 miesiąca (0,0–19,1+).

Reakcje na wlew

W badaniach CA209066 i CA209037 częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wyniosła 5,3% (25/474), w tym u 1 pacjenta wystąpiła reakcja stopnia 3. (0,2%).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W badaniach CA209066 i CA209037 odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 4,6% w przypadku niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.), 0,2% dla małopłytkowości, 7% dla limfocytopenii, 0,9% w przypadku neutropenii, 2,4% w przypadku zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej, 3,3% w przypadku zwiększenia aktywności AspAT, 2,4% w przypadku zwiększenia aktywności AlAT, 1,5% w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,9% w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej na niwolumab. Spośród 388 pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie zbadanych w celu wykrycia obecności przeciwciał

przeciwko produktowi, u 30 (7,7%) pacjentów stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi stosując metodę elektrochemiluminescencji. Tylko 2 pacjentów (0,5%) zostało określonych jako trwale pozytywni. Przeciwciała neutralizujące wykryto tylko w 2 próbkach (0,5%) spośród próbek, w których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko produktowi. Nie ma dowodów na zmianę profilu farmakokinetycznego lub profilu toksyczności związanej z obecnością przeciwciał przeciwko produktowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC17.

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie fazy 3 porównujące niwolumab z dakarbazyną (CA209066)

Bezpieczeństwo i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, badaniu fazy 3. (CA209066). W badaniu tym uczestniczyli dorośli pacjenci (w wieku 18 lat i starsi) z potwierdzonym, wcześniej nieleczonym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania, bez mutacji BRAF oraz ogólnym stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

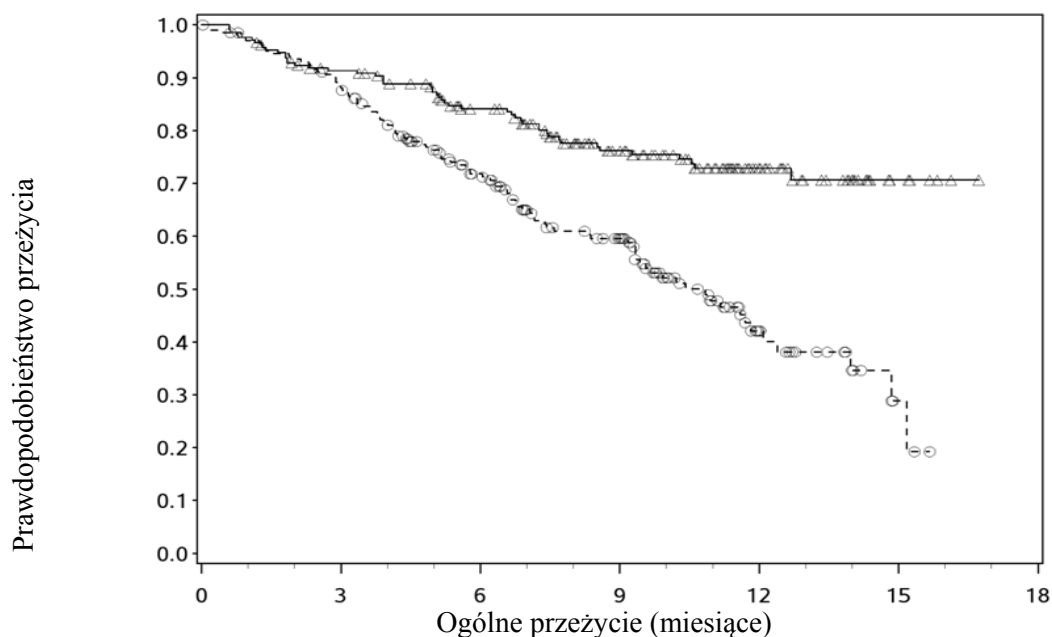
Zrandomizowano łącznie 418 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 210) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub dakarbazyny (n = 208) w dawce 1000 mg/m² co 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 oraz stadium M (M0/M1a/M1b albo M1c). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu,

gdy leczenie nie było już tolerowane. Leczenie po wystąpieniu progresji choroby było dozwolone u pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną i u których w ocenie badacza nie wystąpiły istotne działania niepożądane badanego leku. Oceny guza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były oceniany przez badacza czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 18-87), 59% stanowili mężczyźni, a 99,5% pacjentów było rasy białej. U większości pacjentów stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (64%) lub 1 (34%). U 61% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. U 74% pacjentów występował czerniak skóry, a u 11% czerniak błony śluzowej; u 35% pacjentów występował czerniak PD-L1-dodatni ($\geq 5\%$ komórek guza z ekspresją błonową). Szesnaście procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adjuwantowe; najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu adjuwantowym był interferon (9%). U 4% pacjentów występowały przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 37% pacjentów początkowa aktywność LDH przekraczała górną granicę normy w momencie włączenia do badania.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209066)



Liczba pacjentów z ryzykiem

Niwolumab

210 185 150 105 45 8 0

Dakarbazyna

208 177 123 82 22 3 0

—△— Niwolumab (zdarzenia: 50/210), mediana i 95% CI: NA

--○-- Dakarbazyna (zdarzenia: 96/208), mediana i 95% CI: 10.84 (9.33, 12.09)

Zaobserwowane korzyści dotyczące OS wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowego stanu sprawności w skali ECOG, stadium M, przerzutów do mózgu w wywiadzie oraz początkowej aktywności LDH. Korzyści dotyczące przeżycia zaobserwowano niezależnie od tego, czy u pacjentów występował nowotwór o statusie PD-L1-ujemnym, czy PD-L1-dodatnim (wartość odcięcia dla ekspresji na błonach komórek nowotworowych 5% lub 10%).

Dostępne dane wskazują, że początek działania niwolumabu jest opóźniony, w związku z czym korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższające korzyści ze stosowania chemioterapii mogą wystąpić dopiero po 2–3 miesiącach.

Odsetek odpowiedzi, czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki skuteczności (CA209066)

	niwolumab (n = 210)		dakarbazyne (n = 208)
Calkowite przeżycie			
Zdarzenia	50 (23,8)		96 (46,2)
Współczynnik ryzyka		0,42	
99.79% CI		(0,25; 0,73)	
95% CI		(0,30; 0,60)	
wartość p		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	Nieosiągnięta		10,8 (9,33; 12,09)
Wartość (95% CI)			
w 6 miesiącu	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
w 12 miesiącu	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
Czas przeżycia bez progresji			
Zdarzenia	108 (51,4)		163 (78,4)
Współczynnik ryzyka		0,43	
95% CI		(0,34; 0,56)	
wartość p		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Wartość (95% CI)			
w 6 miesiącu	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
w 12 miesiącu	41,8 (34,0; 49,3)		NA
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Iloraz szans (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)	
wartość p		<0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta	(0 ⁺ – 12,5 ⁺)	6,0 (1,1 – 10,0 ⁺)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,1	(1,2 – 7,6)	2,1 (1,8 – 3,6)

“+” oznacza obserwację cenzorowaną.

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z chemioterapią (CA209037)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc., w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 (CA209037). W badaniu tym uczestniczyli pacjenci dorośli, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia ipilimumabem lub po zakończeniu takiego leczenia, a w przypadku występowania mutacji BRAF V600 – również progresję choroby w trakcie leczenia inhibitorem kinazy BRAF lub po zakończeniu takiego leczenia. Z badania wykluczeni byli pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej lub stwierdzonymi w przeszłości związanymi z ipilimumabem działaniami niepożądanymi wysokiego

stopnia (stopnia 4. według kryteriów CTCAE w wersji 4.0), z wyjątkiem ustępujących nudności, uczucia zmęczenia, reakcji na wlew dożylny lub endokrynopatii.

Zrandomizowano łącznie 405 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 272) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub chemioterapii (n = 133). Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia obejmowała albo dakarbazynę (w dawce 1000 mg/m² co 3 tygodnie), albo karboplatynę (AUC 6 co 3 tygodnie) i paklitaksel (w dawce 175 mg/m² co 3 tygodnie). Randomizację stratyfikowano według statusu BRAF oraz statusu PD-L1 i najlepszej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ipilimumabem.

U pierwszych 120 pacjentów leczonych niwolumabem równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były ORR, określany przez niezależną komisję oceniającą wyniki badań radiologicznych (IRRC) przy użyciu RECIST 1.1 oraz porównanie OS pomiędzy grupami niwolumabu i chemioterapii. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały czas trwania i czas wystąpienia odpowiedzi.

Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 23-88). Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów stanowili mężczyźni, a 98% było rasy białej. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 61% pacjentów i 1 u 39% pacjentów. U większości (75%) pacjentów w momencie przystąpienia do badania choroba była w stadium zaawansowania M1c. U siedemdziesięciu trzech procent pacjentów występował czerniak skóry, a u 10% czerniak błony śluzowej. Liczba stosowanych wcześniej schematów leczenia wynosiła 1 u 27% pacjentów, 2 u 51% pacjentów i > 2 u 21% pacjentów.

Dwadzieścia dwa procent pacjentów miało guzy z mutacją BRAF, a 50% pacjentów miało guzy z obecnością PD-L1. Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów nie miało wcześniej korzyści klinicznych (CR/PR lub SD) z leczenia ipilimumabem. Charakterystyka wyjściowa była dobrze zrównoważona między grupami, z wyjątkiem odsetków pacjentów z przerzutami do mózgu w wywiadzie (19% w grupie niwolumabu i 13% w grupie chemioterapii), a także pacjentów z aktywnością LDH przekraczającą GGN podczas oceny na początku badania (odpowiednio 51% i 35%).

W momencie końcowej analizy ORR przeanalizowano wyniki uzyskane od 120 pacjentów leczonych niwolumabem oraz od 47 pacjentów leczonych chemioterapią, których obserwowano przez okres co najmniej 6 miesięcy. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Najlepsza odpowiedź ogółem, czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi (CA209037)

	niwolumab (n = 120)	chemioterapia (n = 47)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (3,3%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta	3,6 (Niedostępne)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

Obiektywne odpowiedzi na niwolumab (zgodnie z definicją głównego punktu końcowego) obserwowano u pacjentów z czerniakiem z lub bez mutacji BRAF. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab, odsetek ORR w podgrupie z mutacją BRAF (n=26) wynosił 23% (95% CI: 9,0; 43,6) w porównaniu z 34% (95% CI: 24,6; 44,5) u pacjentów z guzami bez mutacji BRAF (n=94). Obiektywne odpowiedzi na niwolumab obserwowano niezależnie od tego, czy u pacjentów występował nowotwór o statusie PD-L1-ujemnym, czy PD-L1-dodatnim (wartość odcięcia

dla ekspresji na błonach komórek nowotworowych 5% lub 10%). Jednak rola tego biomarkera (ekspresja PD-L1) nie została w pełni wyjaśniona.

Dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe w momencie analizy danych dotyczących PFS. Nie było statystycznie istotnej różnicy między niwolumabem a chemioterapią we wstępnej analizie OS, która nie została dostosowana do potencjalnie zaburzających wyniki efektów kolejnej terapii. Warto zauważyć, że 42 (31,6%) pacjentów w grupie chemioterapii otrzymało następnie leczenie anti-PD1. Dostępne dane wskazują na to, że początek działania niwolumabu jest opóźniony, w związku z czym korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższające korzyści ze stosowania chemioterapii mogą wystąpić dopiero po 2–3 miesiącach.

Według oceny badacza potwierdzone wskaźniki ORR u wszystkich leczonych pacjentów wynosiły 25,7% [95% CI: 20,6; 31,4] w grupie otrzymującej niwolumab (n=268) w porównaniu z 10,8% [95% CI: 5,5; 18,5] w grupie otrzymującej chemoterapię (n=102), przy różnicy ORR wynoszącej 15,0% (95% CI: 6,0; 22,2). Według oceny badacza potwierdzone wskaźniki ORR w grupie pacjentów z mutacją genu BRAF (n=79) wynosiły odpowiednio 19,3% [95% CI: 10,0; 31,9] w porównaniu z 13,6% [95% CI: 2,9; 34,9], a w grupie pacjentów bez mutacji genu BRAF (n=291) wynosiły odpowiednio 27,5% [95% CI: 21,6; 34,0] w porównaniu z 10,0% [95% CI: 4,4; 18,8]).

Wykazano wyższą wartość PFS w grupie pacjentów przyjmujących niwolumab w porównaniu z grupą przyjmującą chemioterapię u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, pacjentów z obecnością mutacji genu BRAF oraz bez mutacji genu BRAF (HR 0,74 [95% CI: 0,57, 0,97], 0,98 [95% CI: 0,56, 1,70] oraz 0,63 [95% CI: 0,47, 0,85]).

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między pacjentami w poszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat).

Prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy I. mające na celu określenie dawki (MDX1106-03)

Bezpieczeństwo i tolerancję niwolumabu oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy I. z zastosowaniem różnych dawek, w różnych typach nowotworów, w tym w czerniaku. Spośród 306 pacjentów zakwalifikowanych do tego badania 107 miało czerniaka i otrzymywało niwolumab w dawce 0,1 mg/kg mc., 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc., 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. maksymalnie przez 2 lata. W tej populacji pacjentów obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 33 pacjentów (31%), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22,9 miesiąca (95% CI: 17,0; nieosiągnięte). Mediana PFS wynosiła 3,7 miesiąca (95% CI: 1,9; 9,3). Mediana OS wynosiła 17,3 miesiąca (95% CI: 12,5; 36,7), a oszacowane wskaźniki OS wynosiły 63% (95% CI: 53; 71) po 1 roku, 48% (95% CI: 38; 57) po 2 latach oraz 41% (95% CI: 31; 51) po 3 latach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań niwolumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka (PK) niwolumabu jest liniowa w zakresie dawek od 0,1 do 10 mg/kg mc. Średnia geometryczna klirensu (CL), okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji oraz średnia ekspozycja w stanie stacjonarnym po podaniu 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie wynosiły odpowiednio 9,5 ml/h; 26,7 dnia i 75,3 $\mu\text{g/ml}$, na podstawie populacyjnej analizy PK.

CL niwolumabu zwiększa się wraz ze zwiększającą się masą ciała. Dawkowanie dostosowane do masy ciała powoduje uzyskanie w przybliżeniu jednolitego najniższego stężenia w stanie stacjonarnym w szerokim przedziale wartości masy ciała (34-162 kg).

Nie opisano szlaków metabolicznych niwolumabu. Oczekuje się, że niwolumab będzie rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych w taki sam sposób jak endogenne IgG.

Szczególne populacje

Analiza populacyjna PK nie wykazała różnic w CL niwolumabu w zależności od wieku, płci, rasy, rodzaju nowotworu, wielkości guza lub zaburzeń czynności wątroby. Chociaż stan sprawności w skali ECOG, wyjściowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR), stężenie albumin, masa ciała i łagodne zaburzenie czynności wątroby miały wpływ na CL niwolumabu, wpływ ten nie był istotny klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi (GFR < 90 i ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), umiarkowanymi (GFR < 60 i ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) lub ciężkimi (GFR < 30 i ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) w analizach populacyjnych PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z zaburzeniami czynności nerek i pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane uzyskane od pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN lub aktywność AspAT > GGN, zgodnie z definicją zaburzeń czynności wątroby określoną przez Narodowy Instytut Onkologiczny; n = 92) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT \leq GGN; n = 804) w analizach populacyjnych PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby. Nie badano niwolumabu u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenia bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach mysich ciąży wykazano, że zablokowanie sygnalizacji PD-L1 jest związane z przerwaniem tolerancji wobec płodu oraz ze wzrostem ryzyka utraty płodu. Wpływ niwolumabu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy oceniano u małą, które otrzymywały niwolumab dwa razy w tygodniu, od czasu rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze ciąży do chwili porodu, po ekspozycji 8 lub 35 razy większej niż obserwowana po zastosowaniu dawki klinicznej 3 mg/kg mc. niwolumabu (na podstawie AUC). Zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka utraconych płodów oraz zwiększoną śmiertelność noworodków, rozpoczynając od trzeciego trymestru.

Pozostałe potomstwo samic leczonych niwolumabem przeżywało do zaplanowanego terminu porodu, bez objawów klinicznych związanych z leczeniem, zaburzeń normalnego rozwoju, wpływu na masę narządów, a także bez jakichkolwiek makroskopowych i mikroskopowych zmian patologicznych. Wyniki oceny wskaźników wzrostu, jak również parametrów teratogennych, neurobehawioralnych, immunologicznych i dotyczących patologii klinicznej w okresie 6 miesięcy po urodzeniu były porównywalne z grupą kontrolną. Jednak na podstawie mechanizmu działania można przewidywać, że narażenie płodu na niwolumab może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń pochodzenia immunologicznego lub zmian normalnej odpowiedzi immunologicznej, a u myszy pozbawionych PD-1 zaobserwowano zaburzenia pochodzenia immunologicznego.

Nie badano wpływu niwolumabu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Sodu chlorek
Mannitol (E421)
Kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy)
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności farmaceutycznej, omawianego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi. Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tej samej linii dożylniej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka:

2 lata

Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu produkt leczniczy należy jak najszybciej podać w infuzji lub rozcieńczyć i podać w infuzji.

Po przygotowaniu infuzji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, chemiczna i fizyczna stabilność produktu OPDIVO została wykazana przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła i maksymalnie do 4 godzin w temperaturze 20°C-25°C z dostępem światła w pomieszczeniu (okres podawania produktu należy wliczyć do okresu 4 godzin z całkowitego okresu 24 godzin).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4 ml koncentratu w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

10 ml koncentratu w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie i podanie

Obliczenie dawki

Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, które ma być do podana. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu OPDIVO.

- Łączna dawka niwolumabu w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- Objętość koncentratu OPDIVO potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg, podzielona przez 10 (moc koncentratu OPDIVO wynosi 10 mg/ml).

Przygotowanie wlewu

W czasie przygotowania wlewu należy zachować warunki aseptyczne. Wlew należy przygotować w komorze z przepływem laminarnym lub w bezpiecznym pomieszczeniu, z zastosowaniem standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z produktami podawanymi dożylnie.

OPDIVO można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:

- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki; lub
- po rozcieńczeniu do stężenia nawet 1 mg/ml. Stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Koncentrat OPDIVO można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:
 - roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
 - roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

KROK 1:

- Sprawdzić koncentrat OPDIVO w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Koncentrat OPDIVO jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym płynem, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu OPDIVO przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2:

- Przenieść koncentrat do jałowej, pustej butelki szklanej lub worka do podania dożylnego (z PCV lub poliolefiny).
- W razie potrzeby rozcieńczyć wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie

Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy OPDIVO należy podawać w infuzji dożylny trwającej 60 minut.

Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi i poprzez ten sam przewód infuzyjny. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Należy użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu OPDIVO można stosować pojemniki z PCV i poliolefinowe, butelki szklane, zestawy infuzyjne z PCV i wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po podaniu dawki przewod infuzyjny należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Usuwanie

Nie należy przechowywać ewentualnej niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

2. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest opublikowany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu OPDIVO do obrotu w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środki

komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwym organem krajowym.

Celem programu edukacyjnego jest zwiększenie wiedzy o istnieniu potencjalnych immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu OPDIVO i o sposobach postępowania w przypadku ich wystąpienia oraz zwiększenie znajomości objawów podmiotowych i przedmiotowych istotnych dla wczesnych zdarzeń niepożądanych tego typu wśród pacjentów lub ich opiekunów.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt OPDIVO jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej oraz pacjenci/opiekunowie, którzy mogą zlecać i stosować ten produkt, mieli dostęp do poniższego pakietu edukacyjnego lub otrzymali ten pakiet:

- materiał edukacyjny dla lekarza
- karta ostrzeżeń dla pacjenta

Materiał edukacyjny dla lekarza powinien obejmować następujące elementy:

- charakterystykę produktu leczniczego
- poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

„Poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych” będzie zawierać następujące podstawowe elementy:

- istotne informacje (np. dotyczące ciężkości, nasilenia, częstości występowania, czasu do wystąpienia, odwracalności zdarzeń niepożądanych, odpowiednio do sytuacji) na temat następujących potencjalnych zagrożeń bezpieczeństwa:
 - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego
 - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
 - wysypka pochodzenia immunologicznego
 - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego
- Szczegółowe informacje na temat sposobu minimalizacji zagrożenia bezpieczeństwa poprzez stosowanie właściwego monitorowania i postępowania
- **Karta ostrzeżeń dla pacjenta** będzie zawierać następujące podstawowe informacje:
- Leczenie produktem OPDIVO może zwiększać ryzyko wystąpienia:
 - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego
 - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
 - wysypka pochodzenia immunologicznego
 - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe zagrożenia bezpieczeństwa i kiedy należy zasięgnąć porady pracownika opieki zdrowotnej
- Dane kontaktowe osoby zlecającej produkt OPDIVO

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>1. Porejestracyjne badanie skuteczności (PAES): Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć raport końcowy z badania CA209037: randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy 3 oceniającego stosowanie niwolumabu w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem z progresją po zastosowaniu przeciwciał anti-CTLA-4.</p>	<p>Ostateczny raport z badania klinicznego powinien zostać złożony do 30 czerwca 2016 r.</p>
<p>2. Porejestracyjne badanie skuteczności (PAES): Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć zaktualizowane dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CA209066: randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu fazy 3 oceniającym stosowanie niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną u pacjentów z, wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem bez mutacji BRAF.</p>	<p>Zaktualizowane dane/raport z badania powinny zostać przedłożone do 31 grudnia 2015 r.</p>
<p>3. Należy dokładniej zbadać wartość biomarkerów w przewidywaniu skuteczności stosowania niwolumabu, a w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontynuować eksplorację optymalnego punktu odcięcia pozytywnego wyniku oznaczenia PD-L1 na podstawie aktualnej metody oznaczeń, w celu dokładniejszego wyjaśnienia jego wartości jako czynnika predykcyjnego skuteczności działania niwolumabu. Analizy te zostaną przeprowadzone w ramach badań CA 209037 i CA209066 u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. 2. Kontynuować ocenę wartości biomarkerów innych niż status ekspresji PD-L1 na błonie komórkowej komórek nowotworowych metodą IHC (np. z użyciem innych metod/testów i powiązanych punktów odcięcia, które mogą się okazać bardziej czułe i swoiste w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny PD-L1, PD-L2, limfocytów naciekających guza z pomiarami gęstości CD8+T, sygnatury RNA itp.) jako czynników przewidywania skuteczności stosowania niwolumabu. Dodatkowe analizy biomarkerów są prowadzone w ramach badania CA209-038 i badania CA209-066. 3. Po wprowadzeniu do obrotu kontynuować ocenę zależności pomiędzy ekspresją PDL-1 i PDL-2 w ramach fazy 1 (CA209009, CA209038 i CA209064). 4. Kontynuować ocenę analiz asocjacyjnych pomiędzy ekspresją PDL-1 a PDL-2 prowadzonych w ramach badania CA209-066. 5. Po wprowadzeniu do obrotu kontynuować ocenę możliwej zmiany statusu PD-L1 nowotworu w trakcie leczenia i/lub w miarę progresji nowotworu w ramach badań CA209-009, CA209-038 i CA209-064. 	<p>30 września 2015 r.</p> <p>30 września 2017 r.</p> <p>31 marca 2017 r.</p> <p>31 grudnia 2017 r.</p> <p>30 września 2017 r.</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
niwolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu.
Każda fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbit 80, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

40 mg/40 ml
100 mg/10 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/001 fiolka 40 mg
EU/1/15/1014/002 fiolka 100 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FILOKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat jałowy
niwolumab
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. SPOSÓB PODAWANIA

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. INNE

Tylko do jednorazowego użycia.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji niwolumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO
3. Jak stosować lek OPDIVO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OPDIVO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje

OPDIVO jest lekiem stosowanym w leczeniu zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych. Substancją czynną jest niwolumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym rodzajem białka, które zostało zaprojektowane aby rozpoznawać i przyłączać się do specyficznych, określonych substancji w organizmie.

Niwolumab przyłącza się do docelowego białka zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), które może wyłączyć aktywność limfocytów T (rodzaju białych krwinek będących częścią układu odpornościowego i stanowiących naturalną ochronę organizmu). Przyłączając się do PD-1, niwolumab blokuje jego działanie i zapobiega wyłączeniu limfocytów T. Pomaga to zwiększyć ich aktywność przeciwko komórkom czerniaka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO

Kiedy nie stosować leku OPDIVO

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na niwolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości, **należy porozmawiać z lekarzem.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku OPDIVO należy omówić to z lekarzem ponieważ leczenie może powodować:

- **Problemy dotyczące płuc**, takie jak: trudności w oddychaniu lub kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc (lub choroby śródmiąższowej płuc).
- **Biegunkę** (wodniste, luźne lub miękkie stolce) bądź jakiegokolwiek objawy **zapalenia jelit** (zapalenia jelita grubego), takie jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu.

- **Zapalenie wątroby.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zapalenia wątroby mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczkę), bóle w nadbrzuszu po prawej stronie lub męczliwość.
- **Zapalenie nerek lub inne problemy z nerkami.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek lub zmniejszoną objętość moczu.
- **Problemy z gruczołami wytwarzającymi hormony** (w tym przysadką, tarczycą i nadnerczami), które mogą wpływać na funkcjonowanie tych gruczołów. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zaburzeń funkcjonowania tych gruczołów mogą obejmować uczucie zmęczenia (nadmierną męczliwość), zmiany masy ciała lub bóle głowy i zaburzenia widzenia.
- **Cukrzyca** (objawy obejmują nadmierne pragnienie, oddawanie znacznie zwiększonej ilości moczu, zwiększenie apetytu z utratą masy ciała, uczucie zmęczenia, senność, osłabienie, depresję, drażliwość i ogólne złe samopoczucie) lub **cukrzycowa kwasica ketonowa** (zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych).
- **Zapalenie skóry**, które może prowadzić do wysypki i świądu.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.** Lekarz prowadzący może

- zlecić podawanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów,
- wstrzymać podanie kolejnej dawki leku OPDIVO,
- lub całkowicie zaprzestać stosowania leku OPDIVO.

Należy zwrócić uwagę, że objawy te **czasami występują z opóźnieniem** i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także **badania krwi**.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku OPDIVO, jeśli:

- u pacjenta występuje **choroba autoimmunologiczna** (stan, w którym organizm atakuje własne komórki);
- u pacjenta występuje **czerniak oka**;
- pacjent otrzymywał wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i wystąpiły **poważne działania niepożądane** spowodowane podaniem tego leku.

Dzieci i młodzież

Leku OPDIVO nie należy stosować u dzieci poniżej 18. roku życia.

Lek OPDIVO a inne leki

Przed otrzymaniem leku OPDIVO należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki hamujące układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą wpływać na działanie leku OPDIVO. Jednak gdy pacjent otrzymuje już lek OPDIVO, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia ewentualnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia i nie ma to wpływu na działanie tego leku.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Podczas leczenia **nie należy przyjmować innych leków** bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, gdy planuje mieć dziecko lub karmi piersią, **powinna powiedzieć o tym lekarzowi**.

Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku OPDIVO, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Skutki stosowania leku OPDIVO u kobiet w ciąży nie są znane, ale istnieje możliwość, że substancja czynna, niwolumab, może mieć niekorzystny wpływ na nienarodzone dziecko.

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować **skuteczną antykoncepcję** podczas leczenia lekiem OPDIVO.

- W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku OPDIVO należy **poinformować o tym swojego lekarza**.

Nie wiadomo, czy niwolumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. **Należy zapytać lekarza**, czy można karmić piersią podczas leczenia lekiem OPDIVO lub po zakończeniu tego leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby niwolumab miał niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; należy jednak zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności, dopóki pacjent nie upewni się, że niwolumab nie powoduje u niego niekorzystnych działań.

Lek OPDIVO zawiera sól

Przed podaniem leku OPDIVO, **należy powiedzieć lekarzowi**, że pacjent jest na diecie niskosodowej (o ograniczonej zawartości soli). Lek zawiera 2,5 mg sodu w każdym ml koncentratu.

3. Jak stosować lek OPDIVO

Stosowana dawka leku OPDIVO

Ilość leku OPDIVO, którą należy podać pacjentowi, zostanie wyliczona na podstawie jego masy ciała. Zalecana dawka wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała.

Przed podaniem, w zależności od dawki, odpowiednia ilość leku OPDIVO będzie rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby uzyskać wymaganą dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiolki leku OPDIVO.

Jak podawać lek OPDIVO

Lek OPDIVO będzie podawany w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Lek OPDIVO będzie podawany w postaci infuzji (wlewu) do żyły (dożylnie) przez okres 60 minut, co 2 tygodnie. Lekarz będzie kontynuował podawanie leku OPDIVO tak długo, dopóki pacjent będzie odnosił korzyści z jego stosowania lub dopóki pacjent będzie tolerował leczenie.

Pominięcie zastosowania leku OPDIVO

Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek OPDIVO. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę, należy zapytać lekarza, kiedy zostanie zaplanowane podanie następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku OPDIVO

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem OPDIVO bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku dalszych pytań, dotyczących leczenia lub stosowania tego leku, należy porozumieć się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego. Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia niwolumabu.

W badaniach klinicznych niwolumabu zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), nudności
- Wysypka skórna, świąd
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Niedoczynność tarczycy, co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała; nadczynność tarczycy, co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)
- Zmniejszenie stężenia sodu we krwi (hiponatremia), zmniejszenie apetytu
- Zapalenie nerwów powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg; ból głowy, zawroty głowy
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Zapalenie płuc z objawami takimi jak kasłanie i trudności w oddychaniu, duszność, kaszel
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), wrzody w jamie ustnej - zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie
- Przebarwienia skóry (bielactwo), suchość skóry, zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- Ból mięśni, kości i stawów
- Gorączka, obrzęk (opuchnięcie)
- Reakcje alergiczne, reakcje związane z infuzją leku

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez korę nadnerczy (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy, zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa), cukrzyca.
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); utrata osłonek wokół nerwów (demielinizacja); stan związany z osłabieniem mięśni i nadmierną męczliwością (zespół miasteniczny), zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie.
- Zapalenie oka, które powoduje ból i zaczerwienienie, zaburzenia widzenia lub niewyraźne widzenie.
- Zmiany rytmu lub częstości bicia serca.
- Zapalenie trzustki.
- Ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy); choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczeniem (łuszczyca); choroba skóry twarzy, w której zazwyczaj pojawia się nietypowe zaczerwienienie nosa i policzków (trądzik różowaty).
- Zapalenie nerek, niewydolność nerek

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Zmiany w wynikach badań

Lek OPDIVO może powodować zmiany w wynikach badań wykonywanych przez lekarza. Należą do nich:

- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej lub fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie produktów przemiany bilirubiny we krwi)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększona ilość kreatyniny we krwi)
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi).
- Podwyższona aktywność enzymu, który rozkłada tłuszcze, a także enzymu rozkładającego skrobię.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OPDIVO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OPDIVO

- Substancją czynną jest niwolumab.
Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka zawiera 40 mg (w 4 ml) lub 100 mg (w 10 ml) niwolumabu.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek (patrz punkt 2 „OPDIVO zawiera sól”), mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbit 80, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek OPDIVO i co zawiera opakowanie

OPDIVO koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 4 ml lub 1 fiolkę po 10 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**Przygotowanie i podanie leku OPDIVO**

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Obliczenie dawki

Przepisaną pacjentowi **dawkę** podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, które ma być do podana. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu OPDIVO.

- Łączna **dawka niwolumabu** w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- **Objętość koncentratu OPDIVO** potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg, podzielona przez 10 (moc koncentratu OPDIVO wynosi 10 mg/ml).

Przygotowanie wlewu

W czasie przygotowania wlewu **należy zachować warunki aseptyczne**. Wlew należy przygotować w komorze z przepływem laminarnym lub w bezpiecznym pomieszczeniu, z zastosowaniem standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z produktami podawanymi dożylnie.

OPDIVO można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:

- **bez rozcieńczania**, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki;
lub
- **po rozcieńczeniu** do stężenia nawet 1 mg/ml. Stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Koncentrat OPDIVO można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:
 - roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
 - roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

KROK 1

- Sprawdzić koncentrat OPDIVO w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Koncentrat OPDIVO jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym płynem, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu OPDIVO przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2

- Przenieść koncentrat do jałowej, pustej butelki szklanej lub worka do podania dożylnego (z PCV lub poliolefiny).
- W razie potrzeby rozcieńczyć wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie

Nie należy podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy OPDIVO należy podawać w infuzji **dożylnej trwającej 60 minut**.

Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi i poprzez ten sam przewód infuzyjny. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Należy użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu OPDIVO można stosować:

- Pojemniki z PCV
- Pojemniki poliolefinowe
- Butelki szklane
- Zestawy infuzyjne z PCV
- Wbudowane filtry z błonami polietersulfonowymi o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po podaniu dawki niwolumabu przewód infuzyjny należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Warunki przechowywania i termin ważności

Nieotwarta fiołka

OPDIVO należy **przechowywać w lodówce** (2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku OPDIVO nie należy zamrażać.

Nie stosować leku OPDIVO po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

OPDIVO roztwór do infuzji

OPDIVO roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 24 godzin od przygotowania. Jeśli lek nie zostanie od razu wykorzystany, roztwór może być przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) i chroniony od światła do 24 godzin [maksymalnie 4 godziny z 24 godzin może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) i w świetle pokojowym]. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Usuwanie

Nie należy przechowywać ewentualnej niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.