**B. PAKUOTĖS LAPELIS**

96

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**OPDIVO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

nivolumabas

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

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

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

OPDIVO – tai vaistas, skirtas:

* suaugusiųjų pažengusios melanomos (tam tikram odos vėžiui) gydymui;
* pilnai išoperuotai suaugusiųjų melanomos gydymui (gydymas po operacijos vadinamas adjuvantiniu);
* suaugusiųjų pažengusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (tam tikros rūšies plaučių vėžiui) gydymui;
* suaugusiųjų pažengusio inkstų ląstelių karcinomos (progresavusiam inkstų vėžiui) gydymui;
* gydymui suaugusiųjų klasikinei Hodžkino limfomai, kuri atsinaujino po ankstesnio gydymo, įskaitant autologinę kamieninių ląstelių transplantaciją (savų kraują gaminančių ląstelių persodinimą), arba į jį nereagavo;
* suaugusiųjų pažengusio galvos ir kaklo vėžio gydymui;
* suaugusiųjų pažengusios urotelio karcinomos (šlapimo pūslės ir šlapimo takų vėžiui) gydymui;
* suaugusiųjų pažengusio stemplės vėžio gydymui.

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos nivolumabo, kuris yra monokloninis antikūnas, t.y.

baltymo rūšis, skirta atpažinti tam tikrus taikinius organizme ir prisitvirtintų prie jų.

Nivolumabas prisijungia prie taikinio – baltymo, vadinamo programuojamo žuvimo – 1 (PŽ -1) receptoriumi, kuris gali išjungti T ląstelių aktyvumą. T ląstelės – tai tam tikri baltieji kraujo kūneliai, priklausantys imuninei (natūralios organizmo apsaugos) sistemai. Prisijungęs prie PŽ-1 receptorių, nivolumabas blokuoja jų veikimą ir neleidžia jiems išjungti T ląstelių. Tai leidžia padidinti pastarųjų aktyvumą prieš melanomos, plaučių, inkstų, limfoidinio, galvos ir kaklo, šlapimo pūslės arba stemplės vėžio ląsteles.

OPDIVO galima vartoti kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Jums taip pat svarbu perskaityti jų pakuotės lapelius. Jei kiltų klausimų dėl šių vaistų, kreikitės į gydytoją.

97

1. **Kas žinotina prieš vartojant OPDIVO**

**OPDIVO vartoti negalima:**

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

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

* **širdies sutrikimų**, pvz., širdies susitraukimų ritmo ar dažnio pokyčių arba nenormalaus širdiesritmo;
* **plaučių sutrikimų** (kvėpavimo pasunkėjimą ar kosulį), kurie gali rodyti plaučių uždegimą(pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą);
* **viduriavimą** (vandeningų, skystų ar minkštų išmatų atsiradimą) arba kitokių **žarnų uždegimo** (kolito) simptomų (pilvo skausmą ir gleivių ar kraujo išmatose atsiradimą);
* **kepenų uždegimą (hepatitą).** Galimi hepatito požymiai ir simptomai yra pakitę kepenųfunkcijos rodmenys, geltonos akys ar oda (gelta), skausmas dešinėje pilvo pusėje ir nuovargis;
* **inkstų uždegimą ar kitokių sutrikimų.** Galimi jų požymiai ir simptomai yra pakitę inkstųfunkcijos rodmenys ir sumažėjęs šlapimo tūris;
* **hormonus gaminančių liaukų** (hipofizės, skydliaukės, prieskydinės liaukos, antinksčių) **pažeidimų,** kurie gali sutrikdyti šių liaukų veiklą. Galimi sutrikusios šių liaukų funkcijospožymiai ir simptomai yra nuovargis, pakitęs kūno svoris, galvos skausmas, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje ir sutrikęs regėjimas;
* **diabetą** (jo simptomai yra per didelis troškulys, padidėjęs šlapimo kiekis, padidėjęs apetitas irkartu kūno svorio mažėjimas, nuovargis, mieguistumas, silpnumas, depresija, irzlumas ir prasta bendra savijauta) ar **diabetinę ketoacidozę** (diabeto sukeltą rūgšties kaupimąsi kraujyje);
* **odos uždegimą,** kuris gali sukelti sunkių odos reakcijų (tokių kaip toksinė epidermio nekrolizėar Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas). Galimi sunkių odos reakcijų požymiai ir simptomai yra išbėrimas, niežėjimas ir odos lupimasis, kuris gali būti mirtinas;
* **raumenų uždegimą,** pvz., miokarditą (širdies raumens uždegimą), miozitą (raumenų uždegimą)ir rabdomiolizę (raumenų ir sąnarių stingulį, raumenų spazmus). Galimi požymiai ir simptomai yra raumenų skausmas, stingulys, silpnumas, krūtinės skausmas ar stiprus nuovargis;
* **persodinto solidinio organo atmetimą**;
* **transplanto prieš šeimininką liga**;
* **hemofagocitinė limfohistiocitozė.** Reta liga, kuria sergant imuninė sistema gamina per daugkitais atžvilgiais normalių su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų sutrikimai ir širdies veiklos sutrikimai.

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

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

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

**Pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš pradedant vartoti OPDIVO:**

* jeigu sergate **autoimunine liga** (būklė, kai organizmas puola savas ląsteles);
* jeigu sergate **akių melanoma**;
* jeigu prieš tai Jums buvo skirta ipilimumabo, t. y. kito vaisto melanomai gydyti, ir šis vaistas Jums buvo sukėlęs **sunkų šalutinį poveikį**;
* jeigu Jūsų **vėžys yra išplitęs į smegenis**;
* jeigu Jūs sergate arba anksčiau sirgote **plaučių uždegimu;**
* jeigu Jūs vartojate arba vartojote **imunitetą slopinančių vaistų**.

98

**Donorinių kamieninių ląstelių (t.y. alogeninės) transplantacijos komplikacijos anksčiau vartojus OPDIVO**. Šios komplikacijos gali būti sunkios ir net mirtinos. Po alogeninių kamieninių ląsteliųtransplantacijos Jums pagalbą teikiantis sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar nėra komplikacijų požymių.

**Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų OPDIVO vartoti negalima.

**Kiti vaistai ir OPDIVO**

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

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

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

**Nėštumo laikotarpiu OPDIVO vartoti negalima**, nebent tai konkrečiai Jums nurodė gydytojas.OPDIVO poveikis nėščioms moteris nežinomas, tačiau gali būti, kad šio vaisto veiklioji medžiaga nivolumabas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

* Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydymo OPDIVO laikotarpiu ir bent 5 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės privalote taikyti **veiksmingą kontracepcijos metodą**.
* Jeigu OPDIVO vartojimo metu tapsite nėščia, apie tai **pasakykite gydytojui**.

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

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

OPDIVO ir jo derinys su ipilimumabu gali silpnai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai, kol įsitikinsite, kad OPDIVO Jums nekenkia.

**OPDIVO sudėtyje yra natrio**

**Pasakykite gydytojui,** prieš pradėdami vartoti OPDIVO, jeigu Jums ribojamas natrio (druskos) kiekismaiste. Kiekviename šio vaisto koncentrato mililitre yra 2,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). OPDIVO 4 ml flakone yra 10 mg natrio, 10 ml flakone – 25 mg natrio, o 24 ml flakone – 60 mg natrio (tai sudaro atitinkamai 0,5 %, 1,25 % ir 3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems).

Svarbiausią šio pakuotės lapelio informaciją taip pat rasite paciento įspėjamojoje kortelėje, kurią gavote iš gydytojo. Svarbu šią įspėjamąją kortelę saugoti ir parodyti savo partneriui ar globėjams.

1. **Kaip vartoti OPDIVO**

**Kokia OPDIVO dozė vartojama**

Vartojant vien OPDIVO, rekomenduojama dozė yra 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites, priklausomai nuo indikacijos.

OPDIVO vartojant derinyje su ipilimumabu odos vėžio gydymui, rekomenduojamos 4 pirmos OPDIVO dozės yra 1 mg nivolumabo kilogramui kūno svorio (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti 240 mg OPDIVO kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė).

99

OPDIVO vartojant derinyje su ipilimumabu progresavusiam inkstų vėžiui gydyti, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 3 mg nivolumabo kilogramui jūsų kūno svorio pirmosioms 4 dozėms (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama OPDIVO dozė yra 240 mg skiriama kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė).

OPDIVO vartojant derinyje su ipilimumabu ir chemoterapija išplitusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžio gydymui, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 360 mg kas 3 savaites. Baigus 2 chemoterapijos ciklus, OPDIVO vartojamas derinyje su ipilimumabu, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 360 mg kas 3 savaites.

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

**Kaip vartojamas OPDIVO**

OPDIVO bus vartojamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

OPDIVO Jums bus kas 2 arba 4 savaites infuzuojamas (sulašinamas) į veną per 30 arba 60 minučių, priklausomai nuo dozės. Gydytojas OPDIVO skyrimą tęs tol, kol laikysis jo sukeliama nauda Jums arba kol gydymo nebetoleruosite.

Vartojant OPDIVO derinyje su ipilimumabu, pirmos 4 dozės infuzuojamos (sulašinamos) per 30 min. kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau šio vaisto infuzuojama per 30 arba 60 min. kas 2 arba 4 savaites, priklausomai nuo dozės (gydymo vienu vaistu fazė).

OPDIVO vartojant derinyje su ipilimumabu ir chemoterapija išplitusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžio gydymui, Jums bus atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 3 savaites.

**Praleidus OPDIVO dozę**

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

**Nustojus vartoti OPDIVO**

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

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

OPDIVO vartojant derinyje su ipilimumabu arba derinyje su ipilimumabu ir chemoterapiniais vaistais, pirmiausia suleidžiama OPDIVO, paskui – ipilimumabo ir tuomet – chemoterapinių vaistų.

Kaip vartojami kiti vaistai nuo vėžio, žr. jų pakuotės lapeliuose. Jei kiltų klausimų dėl šių vaistų, kreipkitės į gydytoją.

1. **Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydytojas tai aptars su Jumis ir paaiškins apie gydymo riziką ir naudą.

**Žinokite svarbius uždegimo simptomus.** OPDIVO veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairiųkūno dalių uždegimą. Uždegimas gali sunkiai pažeisti Jūsų organizmą. Kai kurios uždegiminės ligos gali kelti pavojų gyvybei, dėl jų gali tekti nutraukti OPDIVO vartojimą.

Vartojant **vien OPDIVO,** pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

100

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

* Sumažėjęs kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekis
* Viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), pykinimas
* Odos išbėrimas, kartais su pūslėmis, niežėjimas
* Nuovargio ar silpnumo pojūtis

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

* Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
* Alerginė reakcija, su vaisto infuzija susijusios reakcijos
* Per silpna skydliaukės veikla (gali sukelti nuovargį ar kūno svorio padidėjimą); per stipri skydliaukės veikla (gali sukelti dažną širdies plakimą, prakaitavimą ir kūno svorio sumažėjimą)
* Sumažėjęs apetitas
* Nervų uždegimas (sukelia rankų ir kojų nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą), galvos skausmas, svaigulys
* Padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija)
* Plaučių uždegimas (pneumonitas), kuriam būdingas kosulys ir kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys (dispnėja), kosulys
* Žarnų uždegimas (kolitas), burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausa burna
* Pakitusios spalvos odos dėmės (vitiligas), sausa oda, paraudusi oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas
* Raumenų ir kaulų skausmas (skeleto raumenų skausmas), sąnarių skausmas (artralgija)
* Karščiavimas, edema (patinimas)

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

* Sunki plaučių infekcija (pneumonija), bronchitas
* Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas
* Sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija, susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) arba jos uždegimas (hipofizitas), padidėjusi skydliaukė, diabetas
* Dehidratacija, kraujo rūgštingumo padidėjimas
* Nejautrą ir silpnumą sukeliantis nervų pažeidimas (polineuropatija); nervų uždegimas, kai organizmas puola pats save (tuomet pasireiškia nejautra, silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas – autoimuninė neuropatija)
* Akies uždegimas, dėl kurio atsiranda skausmas ir paraudimas, neaiškus matymas, sausos akys
* Dažni širdies susitraukimai, širdies dangalų uždegimas ir skysčio sankaupos aplink širdį (perikardo sutrikimai);
* Skysčio sankaupos aplink plaučius
* Kasos uždegimas (pankreatitas), skrandžio uždegimas (gastritas)
* Kepenų uždegimas (hepatitas)
* Sunki odos liga, pasireiškianti raudonomis, dažnai niežtinčiomis dėmėmis, primenančiomis išbėrimą dėl tymų, kuris prasideda nuo galūnių ir kartais apima veidą bei kitas kūno dalis (daugiaformė eritema), odos liga, pasireiškianti sustorėjusios raudonos odos ploteliais, kurie dažnai turi sidabro spalvos žvynų (psoriazė), veido odos liga, pasireiškianti neįprastais nosies ir skruostų rožiniais spuogais, dilgėlinė (niežtintis gumbuotas išbėrimas)
* Raumenų uždegimas, sukeliantis skausmą ar stingulį (reumatinė polimialgija), sąnarių uždegimas (artritas)
* Inkstų uždegimas, inkstų nepakankamumas (staigus inkstų funkcijos nutrūkimas)
* Skausmas, krūtinės skausmas

**Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)**

* Liga, dėl kurios pasireiškia limfmazgių uždegimas arba jie padidėja (Kikuchi limfadenitas)
* Gyvybei pavojinga alerginė reakcija
* Kraujo parūgštėjimas dėl diabeto (diabetinė ketoacidozė)
* Laikinas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius (Guillain-Barré sindromas); apsauginių nervų dangalų netekimas (demielinizacija); liga, dėl kurios susilpnėja ir greitai nuvargsta raumenys (miastenijos sindromas)

101

* Smegenų uždegimas
* Pakitęs širdies susitraukimų ritmas ar dažnis, nenormalus širdies ritmas, širdies raumens uždegimas
* Kraujagyslių uždegiminė liga
* Skystis plaučiuose
* Plonųjų žarnų opos
* Tulžies latakų užsikimšimas
* Sunkus ir galimai mirtinas odos lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė ar Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas)
* Liga, kai imuninė sistema puola liaukas, kurios gamina skysčius, pvz., ašaras ir seiles (*Sjogren* sindromas), su fiziniu krūviu nesusijęs raumenų maudimas, jautrumas ar silpnumas (miopatija), raumenų uždegimas (miozitas), raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmai (rabdomiolizė)

**Kitas (dažnis nežinomas) praneštas šalutinis poveikis (negali būti nustatytas iš turimų duomenų):**

* Laikinas neinfekcinis galvos ir stuburo smegenų dangalų uždegimas (aseptinis meningitas)
* Persodinto solidinio organo atmetimas
* Lėtinės ligos, susijusios su uždegiminių ląstelių kaupimusi įvairiuose organuose ir audiniuose, dažniausiai – plaučiuose (sarkoidozė)
* Susilpėjusi prieskydinių liaukų funkcija
* Metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių pavartojus vaistų nuo vėžio, grupė, kuriai būdinga padidėjusi kalio ir fosfato bei sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje (naviko irimo sindromas)
* Uždegiminė liga (tikriausiai autoimuninės kilmės), pažeidžianti akis, odą, ausis bei galvos ir stuburo smegenų dangalus (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas)
* Būklė, kai imuninė sistema pagamina per daug prieš infekciją kovojančių ląstelių, kurios vadinamos histiocitais ir limfocitais bei gali sukelti įvairių simptomų (ji vadinama hemofagocitine limfohistiocitoze)

Vartojant **OPDIVO derinyje su kitais vaistais**, pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį (jo dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo kitų vartojamų vaistų nuo vėžio derinio).

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

* Susilpnėjusi skydliaukės funkcija (dėl to gali pasireikšti nuovargis ir augti svoris), sustiprėjusi skydliaukės funkcija (dėl to gali padažnėti širdies susitraukimai, pasireikšti prakaitavimas ir kristi svoris).
* Sumažėjęs apetitas
* Galvos skausmas
* Oro stoka (dusulys)
* Žarnų uždegimas (kolitas), viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas
* Odos išbėrimas, niežėjimas
* Sąnarių skausmas (artralgija), raumenų ir kaulų skausmas.
* Nuovargis ar silpnumas, karščiavimas

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

* Sunki plaučių infekcija (pneumonija), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos; akies uždegimas (konjunktyvitas).
* Padidėjęs kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekis, sumažėjęs neutrofilų kiekis su karščiavimu
* Alerginė reakcija, su vaisto infuzija susijusios reakcijos
* Sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija; susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) arba jos uždegimas (hipofizitas); per stipri skydliaukės veikla, galinti sukelti širdies susitraukimų padažnėjimą, prakaitavimą ir kūno svorio sumažėjimą; skydliaukės uždegimas; skydliaukės padidėjimas, diabetas.
* Dehidratacija, sumažėjęs albumino ir fosfato kiekis kraujyje

102

* Nervų uždegimas, sukeliantis nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį rankų ir kojų skausmą; svaigulys
* Akies uždegimas, dėl kurio atsiranda skausmas ir paraudimas, neaiškus matymas, sausa akis
* Dažni širdies susitraukimai
* Padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija)
* Plaučių uždegimas (pneumonitas), kuriam būdingas kosulys ir pasunkėjęs kvėpavimas, skysčio sankaupos aplink plaučius, kraujo krešulių atkosėjimas, kosulys
* Burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), kasos uždegimas (pankreatitas), vidurių užkietėjimas, sausa burna
* Kepenų uždegimas
* Pakitusios spalvos odos dėmės (vitiligas), sausa oda, paraudusi oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas, dilgėlinė (niežtintis išbėrimas)
* Sąnarių uždegimas (artritas), raumenų spazmas, raumenų silpnumas.
* Inkstų nepakankamumas (staigus inkstų funkcijos nutrūkimas)
* Edema (patinimas), skausmas, krūtinės skausmas, drebulys.

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

* Bronchitas.
* Laikinas (praeinantis) neinfekcinis galvos ir stuburo smegenų dangalų uždegimas (aseptinis meningitas).
* Lėtinė liga, kai įvairiuose organuose ir audiniuose (dažniausiai plaučiuose) kaupiasi uždegiminės ląstelės (sarkoidozė).
* Padidėjęs rūgščių kiekis kraujyje.
* Rūgšties kaupimasis kraujyje dėl diabeto (diabetinė ketoacidozė).
* Susilpėjusi prieskydinių liaukų funkcija.
* Laikinas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius (Guillain-Barré sindromas); nervų pažeidimas, dėl kurio pasireiškia nejautra ar silpnumas (polineuropatija); nervų uždegimas; nusvirusi pėda (šeivinio nervo paralyžius); organizmo kenkimo sau pačiam sukeltas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia nejautra, silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas (autoimuninė neuropatija), raumenų silpnumas ir nuovargis be atrofijos (generalizuota miastenija).
* Smegenų uždegimas
* Pakitęs širdies ritmas arba susitraukimų dažnis, nenormalus širdies ritmas, širdies raumens uždegimas, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis
* Skysčio sankaupos aplink plaučius
* Žarnų prakiurimas, skrandžio uždegimas (gastritas), dvylikapirštės žarnos uždegimas
* Odos liga, kuriai būdingi sustorėjusios raudonos odos lopinėliai, dažnai padengti panašiais į sidabrinius žvynais (žvynelinė), sunki odos liga, dėl kurios išberia raudonomis, dažnai niežtinčiomis dėmėmis, panašiomis kaip sergant tymais (pradeda berti nuo galūnių, kartais išberia veidą ir kitas kūno dalis) – daugiaformė eritema.
* Stiprus odos lupimasis, kuris gali būti mirtinas Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson* sindromas).
* Lėtinė sąnarių liga (spondiloartropatija), liga, kai imuninė sistema puola liaukas, kurios gamina skysčius, pvz., ašaras ir seles (*Sjogren* sindromas), sąnarių uždegimas (artritas), raumenų skausmas, skausmingumas ar silpnumas ne dėl fizinio krūvio (miopatija), raumenų uždegimas (miozitas), raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmai (rabdomiolizė); raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia jų skausmas ar stingulys (reumatinė polimialgija).
* Inkstų uždegimas
* Krūtinės skausmas

**Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)**

* Sunkus ir galimai mirtinas odos lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė)

**Kitas (nežinomo dažnio) šalutinis poveikis (negali būti nustatytas iš turimų duomenų):**

* persodinto (solidinio) organo atmetimas;
* metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių po vėžio gydymo, grupė – naviko irimo sindromas (kraujyje padaugėja kalio ir fosfato bei sumažėja kalcio);

103

* uždegiminis sutrikimas (tikriausiai autoimuninės kilmės), dėl kurio pažeidžiamos akys, oda, ausų membranos bei galvos ir nugaros smegenų dangalai (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas);
* širdies dangalo uždegimas ir skysčio sankaupos aplink širdį (perikardo sutrikimai);
* sumažėjęs prieskydinės liaukos aktyvumas;
* lėtinės ligos, susijusios su uždegiminių ląstelių sankaupomis įvairiuose organuose ir audiniuose, dažniausiai – plaučiuose (sarkoidozė);
* laikinas neinfekcinis galvos ir stuburo smegenų dangalų uždegimas (aseptinis meningitas);
* įvairiais simptomais galintis pasireikšti sveikatos sutrikimas, kai imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais (vadinamoji hemofagocitinė limfohistiocitozė).

**Nedelsdami pasakykite gydytojui,** jei Jums pasireikš bet kuris aukščiau paminėtas šalutinis poveikis.

Nebandykite simptomų lengvinti kitais vaistais patys.

**Tyrimų rezultatų pokyčiai**

Vartojant OPDIVO vieną arba derinyje su kitais vaistais, gali pakisti gydytojo atliekamų tyrimų duomenys. Tokie pokyčiai yra:

* nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rodmenys: kepenų fermentų aspartato aminotransferazės, alanino aminotransferazės, gama glutamiltransferazės ar šarminės fosfatazės aktyvumo bei bilirubino (medžiagų apykaitos produkto) kiekio kraujyje padidėjimas;
* nenormalūs inkstų veiklos tyrimų rodmenys (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
* padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija) ar sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
* sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (jos perneša deguonį), baltųjų kraujo ląstelių (jos svarbios kovojant su infekcija) ar trombocitų (kraujui krešėti padedančių ląstelių) kiekis;
* padidėjęs fermentų, ardančių riebalus ir krakmolą, kiekis;
* padidėjęs ar sumažėjęs kalcio ar kalio kiekis kraujyje;
* padidėjęs ar sumažėjęs magnio ar natrio kiekis kraujyje;
* sumažėjęs kūno svoris;
* padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

1. **Kaip laikyti OPDIVO**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje, šviesioje patalpoje - ne ilgiau kaip 48 valandas.

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

104

1. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

**OPDIVO sudėtis**

* Veiklioji medžiaga yra nivolumabas.

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 10 mg nivolumabo.

Kiekviename flakone yra arba 40 mg (4 ml), 100 mg (10 ml) arba 240 mg (24 ml) nivolumabo.

* Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas, natrio chloridas (žr. 2 skyrių, „OPDIVO sudėtyje yra natrio“), manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbatas 80 (E433), natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

**OPDIVO išvaizda ir kiekis pakuotėje**

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

Pakuotėje yra vienas 4 ml, vienas 10 ml arba vienas 24 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

**Gamintojas**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 ANAGNI (FR)

Italija

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

105

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Teл.: + 359 2 4942 480

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

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel: + 372 640 1030

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá 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

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel: + 370 5 52 369140

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 808 9433

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 356 23976333

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,

S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 386 2355 100

**Slovenská republika** Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

106

**Latvija** **United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd

Tel: + 371 66164750 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

**OPDIVO ruošimas ir vartojimas**

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

**Dozės apskaičiavimas**

Visai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno OPDIVO koncentrato flakono.

Monoterapija nivolumabu

Priklausomai nuo indikacijos, skiriama 240 mg arba 480 mg neatsižvelgiant į kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Nivolumabas derinyje su ipilimumabu

Pacientui **paskirta dozė** išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę.

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

Nivolumabas derinyje su ipilimumabu ir chemoterapija

Visada skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

**Paruošimas infuzijai**

Ruošdami infuzinį tirpalą, **laikykitės aseptikos reikalavimų**.

OPDIVO galima infuzuoti į veną:

* **neskiestą** (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
* **praskiestą** tokia tvarka:
* galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 iki 10 mg/ml;
* bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 160 ml. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 4 ml kilogramui kūno svorio.

**1 ETAPAS**

* Apžiūrėkite OPDIVO koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. OPDIVO koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis. Jei tirpalas yra drumstas, jo spalva yra pakitusi arba yra kitokių dalelių nei kelios beveik permatomos arba baltos dalelės, flakoną reikia sunaikinti.
* Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą OPDIVO koncentrato tūrį.

107

**2 ETAPAS**

* Suleiskite koncentratą į sterilų stiklinį buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninę (PVC ar poliolefino) talpyklę.
* Jei reikia, praskieskite reikiamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Siekiant palengvinti paruošimą, koncentratą galima tiesiogiai suleisti į užpildytą maišelį, kuriame yra reikiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūris.
* Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

**Vartojimas**

OPDIVO infuzinio tirpalo negalima į veną suleisti pagreitintai ar iš karto.

OPDIVO reikia infuzuoti **į veną per 30 arba 60 minučių, priklausomai nuo dozės**.

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

Infuzijai naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, silpnai baltymą prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 m.

OPDIVO infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

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

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

**Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas**

Neatidarytas flakonas

OPDIVO būtina **laikyti šaldytuve** (2 C – 8 C). Flakonus būtina laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. OPDIVO negalima užšaldyti.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje, šviesioje patalpoje - ne ilgiau kaip 48 valandas.

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

OPDIVO infuzinis tirpalas

Nustatyta, kad paruošus vartoti infuzinį tirpalą, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka (įskaitant infuzijos trukmę):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Paruošto vartoti infuzinio tirpalo stabilumas** | |  |
| **Infuzinis preparatas** | **2 C – 8 C temperatūroje,** | **Kambario temperatūroje** |  |
| **nuo šviesos apsaugotoje** | **(≤ 25 °C), kambario** |  |
|  |  |
|  | **vietoje** | **šviesoje** |  |
| Neskiestas arba praskiestas natrio |  | 24 val., kurios įeina |  |
| chlorido 9 mg/ml (0,9 %) | 30 dienų |  |
| į bendrą 30 dienų terminą |  |
| injekciniu tirpalu |  |  |
|  |  |  |
| Praskiestas 50 mg/ml (5 %) | 24 val. | 8 val., kurios įeina |  |
| gliukozės injekciniu tirpalu | į bendrą 24 val. terminą |  |
|  |  |

108

Mikrobiologijos požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant (nepriklausomai nuo skiediklio). Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 24 val. 2 C – 8 C temperatūroje arba 8 val. (jos įeina į bendrą 24 val. terminą) kambario temperatūroje (≤ 25 °C), išskyrus atvejį, kai infuzinis preparatas ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

**Atliekų tvarkymas**

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