KULLANMA TALİMATI

OPDIVO® 40 mg/4 mL infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon

Damar yoluyla kullanılır.
Steril

- ***Etkin madde***: Etkin madde nivolumabdır. Her 1 mL infüzyonluk çözelti konsantresi 10 mg nivolumab içerir. Her flakon 40 mg (4 mL'de) nivolumab içerir.
  Nivolumab, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over (yumurtalık) hücrelerinde üretilen tamamen insana özgü bir anti-PD-1 monoklonal antikordur (vücudun enfeksiyonlara ve kansere karşı savunmasına yardımcı, normalde bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir tür protein) (IgG4).

- ***Yardımcı maddeler***: Sodyum sitrat dihidrat, sodyum klorür (bkz. Bölüm 2), mannitol (E421), pentetik asit, polisorbat 80, sodyum hidroksit, hidroklorik asit ve enjeksiyonluk sudur.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. Bölümün sonuna bakabilirsiniz.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.
- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek** veya **düşük doz** kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. OPDIVO nedir ve ne için kullanılır?
2. OPDIVO'yu kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler
3. OPDIVO nasıl kullanılır?
4. Olası yan etkiler nelerdir?
5. OPDIVO'nun saklanması

Başlıkları yer almaktadır.

1. OPDIVO nedir ve ne için kullanılır?

OPDIVO (steril konsantre), az miktarda partikül içerebilen, berrak ila opak, renksiz ila açık sarı sıvıdır. OPDIVO, içinde 4 mL çözelti konsantresi içeren 1 adet 10 mL'lik flakon bulunan ambalajlarda sunulmaktadır.

OPDIVO etkin madde olarak, tamamen insan monoklonal antikoru (vücudun enfeksiyonlara ve kansere karşı savunmasına yardımcı, normalde bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir tür

protein) olan nivolumab içerir. Bir monoklonal antikor, vücuttaki belirli bir proteini tanımak ve ona bağlanmak üzere tasarlanmış olan bir protein türüdür. Nivolumab, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over (yumurtalık) hücrelerinde üretilen tamamen insana özgü bir anti-PD-1 monoklonal antikordur (IgG4).

Nivolumab, programlanmış ölüm-1 reseptörü (PD-1) adı verilen bir proteine özel olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Nivolumab, PD-1 aktivitesini bloke ederek, bağışıklık sistemini düzenler ve T hücrelerinizin (vücudun doğal savunması olan bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturan bir beyaz kan hücresi tipi) kanser hücrelerine yanıt vermesine yardımcı olur. Bu, melanoma (bir cilt kanseri tipi), böbrek, lenfoid, akciğer, baş ve boyun, mide, özofageal (yemek borusu) veya gastroözofageal bileşke (mide ve yemek borusunun birleşim yeri) kanser hücrelerine karşı aktivitelerinin artmasına yardımcı olur.

OPDIVO;

- Yetişkinlerde tam rezeksiyonun (cerrahi yolla çıkartılması) ardından melanom (cilt kanseri) tedavisinde kullanılmaktadır (cerrahi sonrası tedavi adjuvan tedavi olarak adlandırılır).
- Yetişkinlerde ilerlemiş melanomun (cilt kanseri) tedavisinde kullanılmaktadır. OPDIVO tek başına veya ipilimumab ile birlikte yetişkinlerde ilerlemiş melanom (cerrahi yolla çıkartılamayan veya diğer organlara sıçrayan) melanom (cilt kanseri) tedavisinde kullanılmaktadır.
- Ipilimumab ile kombinasyon halinde, rezeke edilemeyen malign plevral mezotelyoması (akciğer zarını etkileyen bir kanser türü) olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.
- Yetişkinlerde ilerlemiş renal hücreli karsinomun (ilerlemiş böbrek kanseri) tedavisinde kullanılmaktadır. Hastaların genel durumunu değerlendiren Karnofsky performans statüsü en az 70 olmalıdır. Daha önce bir veya iki basamak antianjiojenik denilen kanser hücrelerinin damarlanmasını azaltarak yok etmeye yönelik ilaçlarla tedavi edilmiş ve en fazla 3 basamak sistemik tedavi uygulanmış olması ve hastalığın ilerlemiş olması gerekmektedir. OPDIVO, ipilimumab ile birlikte orta/kötü riskli ilerlemiş renal hücreli karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır. Hastaların genel durumunu değerlendiren Karnofsky performans durumu 70 ve üzerinde olmalıdır.
- Yetişkinlerde kabozantinib ile kombinasyon halinde, Karnofsky Performans Skalası 70 ve üzerinde olan, aktif beyin metastazı olmayan, ilerlemiş berrak hücreli böbrek kanserinin birinci basamak tedavisinde endikedir.Yetişkinlerde otolog kök hücre naklinden (kendinize ait kan üreten kök hücrelerin kendinize nakledilmesi) ve brentuksimab vedotin isimli ilaç tedavisinden sonra, veya otolog kök hücre nakli de dahil olmak üzere en az 3 basamak sistemik tedaviden sonra tekrar eden veya ilerleyen klasik Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır.
- Yetişkinlerde lokal olarak ilerlemiş veya metastatik (diğer organlara sıçrayan), Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nin (KHDAK) tedavisinde daha önce bir basamak kemoterapi kullanımı sonrası ilerleme gelişmiş, genel durumu iyi olan ve/veya beyine sıçramamış hastaların tedavisinde tekrar ilerlemeye kadar kullanılmaktadır. (Hastaların tedavisinde tedavi öncesi veya sonrasında başka bir OPDIVO benzeri ilaç kullanılamaz.)
- Ipilimumab ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde, EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu bulunmayan metastatik (diğer organlara sıçrayan) küçük hücreli dışı akciğer kanserli yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir. Yassı hücreli KHDAK hastalarında EGFR ve/veya ALK durumunun belirlenmiş olması aranmaz.
- Yetişkinlerde, cerrahi işlem yapılamayan, lokal, ilerlemiş, kemoradyoterapi sonrası tekrar gelişen veya diğer organlara sıçrayan baş ve boyun (ağız boşluğu, yutak, gırtlak) kanserinde kemoterapi sonrası ilk 6 ay içerisinde tekrar görülen hastaların tedavisinde,

hastalığın ilerlemesine kadar kullanılmaktadır.

- Yetişkinlerde tek başına, bir fluoropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan ile tedaviyi takiben hastalığı ilerlemiş, mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ya da uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) olan diğer organlara sıçrayan kolorektal (kalınbağırsak) kanseri (KRK) olan hastaların tedavisinde kullanılabilir.
- Yetişkinlerde ipilimumab ile kombinasyon halinde, mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ya da uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) olan, rezeke edilemeyen (tümörü cerrahi yolla çıkarılamayan) veya metastatik (diğer organlara sıçrayan) kolorektal (kalınbağırsak) kanseri (mKRK) olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanılabilir. Tedavi süresi hastalığın ilerlemesine, ciddi yan etki görülmesine kadar veya maksimum 2 yıl süreyledir.
- Metastatik (diğer organlara sıçrayan) veya küratif tedaviye uygun olmayan (cerrahi işlem yapılamayan), lokal ilerlemiş, özofagus (yemek borusu) skuamöz (yassı) hücreli kanseri olan yetişkin hastaların tedavisinde, önceki floropirimidin ve platin bazlı çoklu kemoterapiden sonra tek başına kullanılabilir.
- Yetişkinlerde tek başına, kemoterapi ve radyasyon tedavisini izleyen (kemoradyoterapi) cerrahi tedavileri sonrasında rezidüel (kalan) hastalıkla birlikte özofagus (yemek borusu) veya gastroözofageal bileşke (mide ve yemek borusunun birleşim yeri) kanseri için adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. (Cerrahi sonrası tedavi adjuvan tedavi olarak adlandırılır.) Tedavi süresi nükse (hastalığın tekrar görülmesine) kadar veya maksimum 1 yıl süreyledir.
- Yetişkinlerde kemoterapi ile kombinasyon halinde, ECOG 0-1 (genel olarak performans durumu iyi), rezeke edilemeyen (tümörü cerrahi yolla çıkarılamayan), ileri evre mide, gastroözofageal bileşke ya da özofagus adenokarsinomu (mide veya yemek borusu kanseri) tedavisinde kullanılabilir. Hastalar eğer neoadjuvan/adjuvan (cerrahi işlemden önce veya sonra) tedavi aldılarsa en az 6 aylık hastalıksız süre geçmiş olmalıdır.
- Yetişkinlerde, platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde maksimum 3 kür olacak şekilde rezeke edilebilir (cerrahi ameliyata uygun) PD-L1 (immünoterapilerin etkinliğini öngören bir biyobelirteç) düzeyi ≥ % 1 olan evre 3A küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) neoadjuvan tedavisinde (cerrahi öncesi) kullanılabilir. Yassı hücreli olmayan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (KHDAK) EGFR ya da ALK mutasyonlarının negatif olması gerekmektedir.
- Yetişkinlerde, rezeksiyon (tümörün cerrahi olarak çıkarılması) öncesinde kemoterapi ile birlikte 4 kür ve ardından rezeksiyon sonrası 12 ay tek başına, PD-L1 (immünoterapilerin etkinliğini öngören bir biyobelirteç) düzeyi ≥ % 1 olan evre 3A veya 3B küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisinde kullanılır (cerrahi öncesi tedavi neoadjuvan tedavi; cerrahi sonrası tedavi adjuvan tedavi olarak adlandırılır). Yassı hücreli olmayan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) hastalarının Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ve Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) mutasyonlarının negatif olması gerekmektedir.
- Yetişkinlerde, sisplatin ve gemsitabin (bazı kemoterapi ilaçları) ile kombinasyon halinde rezeke edilemeyen (tümörü cerrahi yolla çıkarılamayan) veya metastatik (diğer organlara sıçrayan) PD-L1 (immünoterapilerin etkinliğini öngören bir biyobelirteç) düzeyi ≥ %1 olan ürotelyal karsinomu (mesane ve idrar yolu kanseri) olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanılabilir. Tedavi süresi hastalığın ilerlemesine, ciddi yan etki görülmesine kadar veya maksimum 2 yıl süreyledir.
- Yetişkinlerde tek başına, tümör hücre PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 olan ve neoadjuvan sistemik tedavi almış kasa invaze (kas tabakasına yayılmış) mesane kanserinin radikal rezeksiyonu (cerrahi yolla çıkartılması) sonrası patolojisinde ypT2–ypT4a ya da ypN+ olan (çeşitli evreleme kriterleri) veya neoadjuvan sistemik kemoterapiye uygun olmayan hastalarda radikal rezeksiyon sonrası patolojisinde pT3–pT4a ya da pN1 olan (çeşitli evreleme kriterleri) yetişkin hastaların adjuvan tedavisinde kullanılabilir. (Cerrahi öncesi tedavi neoadjuvan, cerrahi sonrası tedavi adjuvan tedavi olarak adlandırılır.)

Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda maksimum 12 aya kadar kullanımı önerilir.

- Yetişkinlerde, ipilimumab ile kombinasyon halinde, ECOG 0-1 olan (genel olarak performans durumu iyi), Child Pugh skoru A olan (karaciğeri yeterli düzeyde çalışan), metastatik veya lokorejyonel tedaviye uygun olmayan (diğer organlara sıçrayan veya bölgesel tedaviyle kontrol altına alınamayan) rezeke edilemeyen (tümörü cerrahi yolla çıkarılamayan) hepatoselüler karsinomlu (karaciğer kanseri) yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanılabilir.

2. OPDIVO'yu kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

OPDIVO'yu aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

- Nivolumab'a veya ilaç içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjiniz varsa kullanılmamalıdır. Emin değilseniz doktorunuzla konuşunuz.
- OPDIVO 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

OPDIVO'yu aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ:

Aşağıdakilere neden olabileceğinden OPDIVO'yu kullanmadan önce doktorunuzla konuşunuz:

- **Kalbinizle ilgili problemler**, örneğin ritim veya kalp atım hızında değişiklik veya anormal kalp ritmi.
- Nefes almada güçlük veya öksürük gibi **akciğer problemleri**. Bunlar akciğerlerde iltihaplanma belirtisi olabilir (pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı).
- **İshal** (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı) veya mide ağrısı ve dışkıda mukus veya kan olması gibi **bağırsakların iltihaplandığını** gösteren herhangi bir belirti (kolit).
- **Karaciğer iltihabı (hepatit).** Anormal karaciğer fonksiyon testlerini içerebilen hepatit belirti ve işaretleri, gözde ve ciltte sararma (sarılık), midenin sağ tarafında ağrı ve yorgunluğu içerebilmektedir.
- **Böbrek iltihaplanmanız veya probleminiz varsa.** Belirti ve işaretler anormal böbrek fonksiyon testlerini veya azalan idrar hacmini içerebilir.
- **Hormon üreten bezlerde,** bu bezlerin çalışmasını etkileyebilecek **(**hipofiz, tiroid, paratiroid ve adrenal bezler gibi) **sorunlar.** Bu bezlerin düzgün çalışmamasına ilişkin belirti ve işaretler yorgunluk (aşırı bitkinlik), kilo değişiklikleri veya baş ağrısını, kandaki kalsiyum değerlerinin azalmasını ve görme bozukluklarını içerebilmektedir.
- Kanda diyabetten kaynaklanan asit nedeniyle ciddi, bazen de yaşamı tehdit eden bir sorun (diyabetik ketoasidoz) dahil olmak üzere diyabet. Semptomlar arasında normalden fazla susuzluk veya iştah artışı, yüksek miktarda idrar yapma isteği, kilo kaybı, yorgunluk hissi veya düşünme zorluğu, tatlı veya meyveli kokan nefes, ağzınızda tatlı veya metalik bir tat veya idrarınızda ya da terinizde farklı bir koku, kendini kötü hissetme veya hastalanma, mide ağrısı ve derin veya hızlı nefes alma sayılabilir.
- Döküntü ve kaşıntıya neden olabilen ciddi **cilt iltihabı** (toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu olarak bilinmektedir). Ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları arasında döküntü, kaşıntı ve deride soyulma bulunabilir (ölümcül olasılıkta).
- **Kaslarda enflamasyon** örneğin miyokardit (kalp kası enflamasyonu), miyozit (kas enflamasyonu) ve rabdomiyoliz (kaslarda ve eklemlerde sertlik, kas spazmları). Belirti ve semptomlar arasında kaslarda ağrı, sertlik, güçsüzlük, göğüs ağrısı veya şiddetli bitkinlik yer alır.
- **Solid (katı) organ naklinin reddi.**
- **Greft-versus-host hastalığı (organ hasarına neden olabilen nakil reddi)**
- **Hemofagositik lenfohistiyositoz.** Bağışıklık sistemimizin enfeksiyonla savaşan normal hücreler olan histiyositleri ve lenfositleri aşırı miktarda üretmesiyle karakterize, seyrek görülen bir hastalıktır. Semptomlar arasında karaciğer ve/veya dalak büyümesi, deri

döküntüsü, lenf düğümünde şişme, solunum problemleri, kolay morarma, böbrek anormallikleri ve kalp problemleri bulunur.
- **Miyokardit-Miyozit-Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu:** Kalp kası iltihabı (miyokardit) sonucu göğüs ağrısı, nefes darlığı, düzensiz ve/veya hızlı kalp atışı, kas iltihabı (miyozit) sonucu kas ağrısı ve kas güçsüzlüğü ve yorgunluğuna neden olabilen bir durum (miyastenia gravis) dahil olmak üzere iki veya üç durumun bir arada görülmesidir.

Bu belirti veya işaretlerden herhangi birini görürseniz veya bu belirti veya işaretler kötüleşirse, bu durumu **derhal doktorunuza bildiriniz**. **Semptomlarınızı kendi kendinize diğer ilaçlarla tedavi etmeye çalışmayınız.** Doktorunuz;

- komplikasyonları önlemek ve bu belirtileri azaltmak için size başka ilaçlar verebilir,
- OPDIVO'nun bir sonraki dozunu atlayabilir,
- veya OPDIVO tedavinizi tamamen kesebilir.

Bu belirti ve semptomların bazen gecikmeli olarak oluşabildiği ve son dozdan haftalar hatta aylar sonra görülebildiği unutulmamalıdır. Tedaviden önce doktorunuz genel sağlık durumunuzu kontrol edecektir. Tedavi sırasında size **kan tahlilleri** de yapılacaktır.

Aşağıdaki durumlarda size OPDIVO verilmeden önce doktorunuza veya hemşirenize danışın:

- Bir **otoimmün hastalığınız** varsa (vücudun kendi hücrelerine saldırdığı bir durum);
- Gözünüzde **melanom** varsa;
- Size daha önce melanom (cilt kanseri) tedavisi için kullanılan bir başka ilaç olan ipilimumab verildiyse ve o ilaç nedeniyle **ciddi yan etkiler** yaşadıysanız;
- **Kanserinizin beyninize sıçradığı** söylendiyse;
- Geçmişte **akciğerlerinizde iltihaplanma** yaşadıysanız;
- **Bağışıklık sisteminizin baskılanması** için ilaçlar aldıysanız.

OPDIVO ile uygulanan tedavinin ardından donör kök hücrelerinin kullanıldığı (allojenik) kök hücre nakli komplikasyonları

Bu komplikasyonlar ciddi olabilir ve ölüme neden olabilir. Allojenik kök hücre nakli geçirdiğiniz takdirde sağlık uzmanınız sizdeki komplikasyon belirtilerini takip edecektir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi OPDIVO için de potansiyel immunojenesite (vücuda giren antijenin kendisine karşı antikor oluşturma) riski söz konusudur. Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

OPDIVO'nun yiyecek ve içecek ile kullanılması
OPDIVO'nun, yiyecek veya içeceklerle herhangi bir etkileşimi yoktur.

Hamilelik
İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamileyseniz veya hamile olduğunuzu düşünüyorsanız, hamile kalmayı planlıyorsanız bu durumu **doktorunuza bildiriniz**.

Doktorunuz özel olarak önermediği sürece hamilelik döneminde OPDIVO'yu kullanmamalısınız. Hamile kadınlarda OPDIVO'nun etkileri bilinmemekle birlikte, etkin maddesi olan nivolumab anne karnındaki bebeğe zarar verebilir.

- Doğurganlık çağında olan bir kadınsanız OPDIVO tedavisi sırasında ve son OPDIVO dozunu takiben en az 5 ay boyunca etkin doğum kontrol yöntemleri uygulamalısınız.
- OPDIVO tedavisi sırasında hamile kalırsanız bu durumu doktorunuza bildiriniz.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme
İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Nivolumab'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. OPDIVO tedavisi sırasında veya sonrasında bebeğinizi emzirip emziremeyeceğinizi doktorunuza sorunuz.

Araç ve makine kullanımı
OPDIVO veya ipilimumab ile kombinasyon halindeki OPDIVO araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde az bir etkiye sahip olabilir; ancak, OPDIVO'nun sizi olumsuz etkilemediğinden emin olana kadar bu işleri yaparken dikkatli olun.

OPDIVO'nun içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler
OPDIVO sodyum içermektedir. OPDIVO verilmeden önce düşük sodyumlu (düşük tuzlu) bir diyetteyseniz, bu durumu doktorunuza bildiriniz. Bu ilaç 1 mL konsantrede 2,5 mg sodyum içerir.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı
OPDIVO ile farmakokinetik etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. OPDIVO, sitokrom P450 (CYP) enzimleri denilen kendi metabolizma enzimleriniz veya diğer ilaç metabolize eden enzimler tarafından metabolize edilmediğinden (değişikliğe uğratılmadığından), eşzamanlı uygulanan ilaçlarla bu enzimlerin etkisinin azalması ya da artmasının OPDIVO'nun etkisini etkilemesi beklenmez.

OPDIVO verilmeden önce**,** OPDIVO'nun etkisini bozabileceğinden, kortikosteroidler gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanıyorsanız doktorunuza söyleyiniz. Ancak, OPDIVO ile tedavi edilirken doktorunuz, tedaviniz sırasında yaşayabileceğiniz yan etkileri azaltmak amacıyla size kortikosteroidler veya diğer bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlardan verebilir ve bu durum ilacınızın etkisini değiştirmeyecektir.

Talidomid (bazı kanser türlerinde kullanılan bir ilaç) türevleri ve deksametazona (bir çeşit bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç) OPDIVO eklendiğinde multipl miyelom (bir çeşit kan kanseri) hastalarında artan ölümMultipl miyelom hastaları üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda Opdivo ve benzeri ilaçların kullanımını önerilmediği; talidomid türevi + deksametazona, Opdivo ve benzeri ilacın eklenmesi ölümde artışla sonuçlanmıştır. Multiple miyelom hastalarında bu kullanım, kontrollü klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir.

Özel popülasyonlar (hasta grupları) ya da çocuklarda, diğer ilaçlarla etkileşimine yönelik hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Herhangi bir başka ilaç kullanıyorsanız veya yakın zamanda kullandıysanız **doktorunuza söyleyiniz**. Önce doktorunuzla konuşmadan tedaviniz sırasında **başka ilaçlar kullanmayınız**.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınızsa lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. OPDIVO nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:
Size verilecek OPDIVO miktarı vücut ağırlığınıza göre hesaplanacaktır. Önerilen doz, kg vücut ağırlığı başına 3 mg nivolumabdır.

Kolorektal (kalın bağırsak) kanseri için önerilen OPDIVO dozu, hastalığın progresyonu (ilerlemesi) veya kabul edilemez toksisiteye (yan etkisi) kadar 2 haftada bir uygulanan 240 mg'dır.

Özofagus (yemek borusu) kanseri için önerilen OPDIVO dozu, 2 haftada bir uygulanan 240 mg ya da 2 haftada bir uygulanan kg vücut ağırlığı başına 3 mg nivolumabdır.

OPDIVO cilt kanseri tedavisi için ipilimumabla kombinasyon halinde verildiğinde önerilen OPDIVO dozu ilk dört doz için vücut ağırlığınızın kilogramı başına 1 mg nivolumab şeklindedir (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında önerilen OPDIVO dozu 2 haftada bir verilen 240 mg veya 4 haftada bir verilen 480 mg'dır (tek ajan fazı).

OPDIVO ilerlemiş böbrek kanseri tedavisi için ipilimumabla kombinasyon halinde verildiğinde önerilen OPDIVO dozu ilk dört doz için vücut ağırlığınızın kilogramı başına 3 mg nivolumab şeklindedir (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında önerilen OPDIVO dozu 2 haftada bir verilen 240 mg veya 4 haftada bir verilen 480 mg'dır (tek ajan fazı).

OPDIVO böbrek kanseri tedavisi için kabozantinible kombinasyon halinde verildiğinde önerilen doz, 2 haftada bir 240 mg veya 4 haftada bir 480 mg dozda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab ile her gün oral yoldan alınan 40 mg kabozantinibdir. OPDIVO ile tedaviye, hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite veya ilerleme olmayan hastalarda 24 aya kadar devam edilmelidir. Kabozantinib ile tedaviye, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmelidir.

OPDIVO malign plevral mezotelyoma tedavisi için önerilen doz; 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab veya 2 haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonla verilen 3 mg/kg nivolumabdır. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir.

OPDIVO ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi için ipilimumab ve kemoterapi ile birlikte verildiğinde önerilen doz; 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ve her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab'dır. 2 kür kemoterapi tamamlandıktan sonra tedaviye 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab ile devam edilir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir.

Özofagus veya gastroözofageal bileşke kanserinin adjuvan tedavisinde önerilen doz; ilk 16 hafta her 2 haftada bir 30 dakika intravenöz yoldan uygulanan 240 mg veya her 4 haftada bir 30 dakika intravenöz yoldan uygulanan 480 mg uygulamayı takip eden; 17. hafta itibariyle, 4 haftada bir 30 dakika uygulanan 480 mg OPDIVO şeklindedir.

Özofagus veya gastroözofageal bileşke kanseri hastalarının 2 haftada bir 240 mg dozdan, 4 haftada bir 480 mg'lık doz uygulamasına değiştirilmesi gerekiyorsa; ilk 480 mg doz, son 240 mg'lık dozdan 2 hafta sonra uygulanmaya başlanmalıdır. Tam tersi durumda, 4 haftada bir 480 mg'lık doz uygulamasından, 2 haftada bir 240 mg'lık doz uygulamasına değiştirilmesi gerekiyorsa; ilk 240 mg doz, son 480 mg'lık dozdan 4 hafta sonra uygulanmaya başlanmalıdır.

OPDIVO, ileri evre mide kanseri, gastroözofageal bileşke kanseri veya özofagus adenokarsinomu tedavisinde kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde, 30 dakikada intravenöz olarak uygulanan 360 mg veya her 2 haftada bir 30 dakikada intravenöz olarak olarak uygulanan 240 mg'dır. Hastalık progresyonuna (ilerleme), kabul edilemez toksisiteye veya progresyon olmayan hastalarda 24 aya kadar nivolumab tedavisi önerilmektedir.

OPDIVO, rezeke edilebilir (cerrahi ameliyata uygun) küçük hücreli dışı akciğer kanserinin neoadjuvan tedavisinde (ameliyat öncesi), önerilen doz 3 kür için platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir aynı gün 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanan 360 mg nivolumab'dır.

OPDIVO, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) neoadjuvan ve adjuvan tedavisinde (ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası) kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen OPDIVO dozu rezeksiyondan (cerrahi yolla çıkartılması) önce 3 haftada bir 360 mg ve ameliyattan sonra 4 haftada bir 480 mg'dır.

OPDIVO, ürotelyal karsinom (mesane kanseri) tedavisi için kemoterapi ile birlikte uygulandığında, önerilen doz, 6 siklusa (döngü) kadar her 3 haftada bir 360 mg nivolumab'dır. Bunun sonrasında, her 2 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 240 mg nivolumab veya her 4 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 480 mg nivolumab monoterapisine devam edilir. Tedavi süresi hastalığın ilerlemesine, ciddi yan etki görülmesine kadar veya maksimum 2 yıl süreyledir.

Size uygulanan doza bağlı olarak uygun miktarda OPDIVO, kullanımdan önce 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilebilir. Gerekli dozun elde edilebilmesi için birden fazla OPDIVO flakonu gerekli olabilir.

Doktorunuz hastalığınıza bağlı olarak ilacınızın dozunu belirleyecek ve size uygulayacaktır.

İlk birkaç ay içinde tümörün boyutunda başlangıçta geçici bir artış veya küçük yeni lezyonlar (doku bozukluğu) ve ardından tümörün küçülmesi gözlenmiştir. Klinik açıdan durumunda değişiklik görülmeyen hastalarda hastalığın ilerlediğine ilişkin ilk kanıtın ardından, hastalığın ilerlediği doğrulanana kadar OPDIVO tedavisine devam edilmesi önerilir.

Adjuvan tedavi için OPDIVO ile tedavi süresi maksimum 12 aydır.

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmez. Bireysel güvenlilik ve tolerabiliteye dayanarak dozun ertelenmesi veya kesilmesi gerekebilir. Dozların kalıcı olarak kesilmesi veya askıya alınmasıyla ilgili durumlar veya bağışıklık sistemiyle bağlantılı görülen yan etkilerin yönetimiyle ilgili durumları doktorunuz kontrol ediyor olacaktır.

OPDIVO ile tedaviniz uygulanırken size hasta kartı verilecektir ve OPDIVO'nun riskleri konusunda gerekli uyarılar yapılacaktır.

Tedavinizde bir gecikme olduğu durumlarda doktorunuz bireysel değerlendirmenizi yaparak OPDIVO'yu yeniden başlatabilir.

Doktorunuz tedaviden yarar gördüğünüz sürece veya tedaviyi artık tolere edemeyene dek size OPDIVO uygulamaya devam edecektir.

Uygulama yolu ve metodu:

OPDIVO, deneyimli bir doktorun gözetimi altında bir hastane veya klinikte uygulanacaktır.

OPDIVO her 2 haftada bir, uygulanan doza bağlı olarak 30 ya da 60 dakikalık bir sürede, damardan intravenöz olarak infüzyonla (seruma bağlı olarak) verilecektir.

Diğer organlara sıçrayan kolorektal (kalın bağırsak) kanseri için 2 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon olarak (seruma bağlı olarak) verilebilir.

Özofagus (yemek borusu) kanseri için 2 haftada bir 30 dakika (240 mg) ya da 60 dakika (kg vücut ağırlığı başına 3 mg) süreyle intravenöz infüzyon olarak (seruma bağlı olarak) verilebilir. Bu süre ilacın size verilecek doz ayarlamasıyla ilişkilidir ve doktorunuz belirleyecektir.

OPDIVO deri, ilerlemiş böbrek kanseri, ilerlemiş kolorektal (kalın bağırsak) kanseri, rezeke edilemeyen veya ileri evre karaciğer kanserinin tedavisi için ipilimumabla kombinasyon halinde verildiğinde, ilk dört doz için size 3 haftada bir 30 dakikalık bir periyotta bir infüzyon uygulanacaktır (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında, aldığınız doza bağlı olarak 2 haftada bir veya 4 haftada bir 30 veya 60 dakikalık bir periyotta bir infüzyon uygulanacaktır (tek ajan fazı).

OPDIVO malign plevral mezotelyoma tedavisi için ipilimumab ile birlikte verildiğinde 2 haftada bir veya 3 haftada haftada bir 30 dakika boyunca infüzyon uygulanacaktır.

OPDIVO, ileri evre mide kanseri, gastroözofageal bileşke kanseri veya özofagus adenokarsinomu tedavisinde kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde, aldığınız doza bağlı olarak her 3 haftada bir veya 2 haftada bir 30 dakikalık bir süre boyunca infüzyon verilecektir.

OPDIVO, ürotelyal karsinom (mesane kanseri) tedavisi için kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde, aldığınız doza bağlı olarak her 2, 3 veya 4 haftada bir 30 dakika boyunca infüzyon uygulanacaktır.

OPDIVO ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi için ipilimumab ve kemoterapi ile birlikte verildiğinde, 3 haftada bir 30 dakika boyunca infüzyon uygulanacaktır.

OPDIVO sadece damar içi yolla kullanıma yöneliktir.

Damar içi uygulama, steril, ateş yapmayan, 0,2 - 1,2 mikrometre gözenek boyutuna ve düşük protein bağlama oranına sahip bir düz eksenli filtre ile uygulanmalıdır.

OPDIVO damar içine bir defada ani ve yüksek dozda (push veya bolus) enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Değişik yaş grupları:
Çocuklarda kullanımı:
Daha fazla veri elde edilene kadar, 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

OPDIVO'nun etkisinin çok güçlü veya çok zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Yaşlılarda kullanımı:
Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekli değildir. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Skuamöz (yassı hücreli) Hücreli Baş ve Boyun Kanseri ve Adjuvan (cerrahi sonrası) Melanom (cilt kanseri) için 75 yaş ve üzeri yaşlı hastalardaki veriler bu popülasyonla ilgili bir karar verebilmek için yeterli değildir. Diğer organlara sıçrayan KRK hastalarından elde edilen veriler, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek amacıyla yeterli sayıda 65 yaş ve üzerindeki hastaları içermemektedir.

Özel kullanım durumları:
Böbrek yetmezliği:
Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, bu popülasyonla ilgili bir karar verebilmek için yeterli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Kullanmanız gerekenden daha fazla OPDIVO kullandıysanız:
OPDIVO'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

OPDIVO'yu kullanmayı unutursanız:
OPDIVO uygulanacak randevularınızın tamamına gelmeniz sizin için çok önemlidir. Bir randevuyu kaçırmanız durumunda, doktorunuza bir sonraki dozun ne zaman uygulanacağını sorunuz.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

OPDIVO ile tedavi sonlandırıldığındaki oluşabilecek etkiler:
Tedavinizin kesilmesi ilacın etkisini durdurabilmektedir. Doktorunuza danışmadan OPDIVO tedavisini sonlandırmayınız.

Tedaviniz veya bu ilacın kullanımına ilişkin ilave sorularınız varsa doktorunuza sorunuz.

OPDIVO ipilimumab veya ipilimumab ve kemoterapi ile birlikte verildiğinde, önce OPDIVO, sonrasında ipilimumab ve ardından kemoterapi verilecektir.

Lütfen bu ilaçların kullanımını anlamak için diğer kanser tedavilerinin Kullanma Talimatına bakınız. Bu ilaçlarla ilgili sorularınız varsa, lütfen doktorunuza sorunuz.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, OPDIVO'nun içeriğinde bulunan maddelere karşı duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir. Doktorunuz tedavinizin risk ve yararlarını sizinle tartışacak ve size açıklayacaktır.

Aşağıdakilerden biri olursa, OPDIVO'yu kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

- Kaşıntılı deri döküntüsü
- Boğazda/göz kapaklarında şişme
- Nefes darlığı (dispne)

- Düşük kan basıncı (hipotansiyon)
- Hayatı tehdit eden alerjik reaksiyon
- Deride şiddetli ve muhtemelen ölümcül soyulma (toksik epidermal nekroliz veya Stevens-Johnson sendromu)

Eğer bunlardan biri sizde mevcut ise, acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

Önemli iltihaplanma belirtilerine dikkat ediniz. OPDIVO etkisini bağışıklık sisteminin üzerinde gösterir ve vücudunuzun bazı bölümlerinde **iltihaplanmaya** neden olabilir. İltihaplanma vücudunuzda ciddi hasara sebep olabilmekle birlikte, bazı iltihap durumları yaşamı tehdit edebilir ve OPDIVO tedavisinin askıya alınmasına veya durdurulmasına neden olabilir.

Yalnız (Tek başına) OPDIVO ile aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:
Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sınıflandırılmıştır:
Çok yaygın: 10 hastanın en az birinde görülebilir.
Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek: 1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Çok yaygın:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Kırmızı kan hücrelerinin (oksijen taşıyan), beyaz kan hücrelerinin (enfeksiyonla mücadelede önemli olan) veya trombositlerin (kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan hücreler) sayısında düşüş
- İştah azalması, yüksek kan şekeri seviyeleri (hiperglisemi)
- Baş ağrısı
- Nefes darlığı (dispne), öksürük
- İshal (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı), bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı
- Bazen kabarcıklanma ile birlikte deri döküntüsü, kaşıntı
- Kaslarda, kemiklerde (kas-iskelet ağrısı) ve eklemlerde ağrı (artralji)
- Yorgunluk veya güçsüzlük hissi, ateş,

Yaygın:

- Ciddi akciğer enfeksiyonu (pnömoni), akciğerlere hava taşıyan soluk borularının iç yüzeyindeki zarın iltihaplanması (bronşit)
- Alerjik reaksiyon, yaşamı tehdit eden reaksiyon dahil olmak üzere ilaç infüzyonu ile ilişkili reaksiyonlar
- Yorgunluk veya kilo almaya neden olabilen tiroid bezi fonksiyonunun azalması, kalp çarpıntısı, terleme ve kilo kaybına neden olabilen aşırı aktif tiroid bezi, tiroid bezinin şişmesi
- Dehidrasyon, vücut ağırlığında düşüş, düşük kan şekeri seviyeleri (hipoglisemi)
- Sinirlerin kol ve bacaklarda uyuşma, zayıflık, karıncalanma veya yakıcı ağrıya neden olacak şekilde iltihaplanması, baş dönmesi
- Bulanık görme, göz kuruluğu
- Kalp hızında artış, anormal kalp ritmi
- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
- Öksürük, soluma güçlüğü ile karakterize akciğer iltihabı (pnömonit), akciğerlerin

etrafında sıvı tutulumu
- Bağırsakların iltihaplanması (kolit), ağız yaraları ve uçuklar (stomatit), ağız kuruluğu
- Yamalar halinde cilt renginde değişiklik (vitiligo), kuru cilt, ciltte kızarma, anormal saç kaybı veya incelmesi
- Eklemlerde iltihaplanma (artrit)
- Böbrek yetmezliği (böbrek fonksiyonunun ani kaybı dahil)
- Ağrı, göğüs ağrısı, ödem (şişlik)

Yaygın olmayan:

- Bazı beyaz kan hücrelerinde artış
- En yaygın olarak akciğerler olmak üzere çeşitli organ ve dokularda iltihaplı hücrelerin birikmesiyle ilişkili kronik hastalıklar (sarkoidoz)
- Adrenal bezler (böbreklerin üzerinde yer alan bezler) tarafından üretilen hormonların salgılanmasında azalma, beyin tabanında bulunan hipofiz bezinin azalan fonksiyonu (hipopituitarizm) veya iltihaplanması (hipofizit), şeker hastalığı (diyabet)
- Kanda asit düzeylerinde artış (metabolik asidoz)
- Vücudun farklı bölümlerinde hisleri azaltabilen veya hareketi etkileyen sinir hasarı (polinöropati), vücudun kendine saldırması nedeniyle sinirlerde iltihaplanma (enflamasyon) ve bunun sonucunda uyuşukluk, güçsüzlük, karıncalanma veya yanma (otoimmun nöropati)
- Ağrı ve kızarıklığa neden olan göz iltihabı
- Kalp kası iltihabı, kalbi saran zarda sıvı birikmesi ve iltihabı (perikardiyal bozukluk), anormal kalp ritmi, kalp atışı ritminde ya da hızında değişiklikler
- Akciğerlerde sıvı tutulumu
- Pankreas iltihabı (pankreatit), mide iltihaplanması (gastrit)
- Karaciğer iltihabı (hepatit), safra kanallarında tıkanıklık (kolestazis)
- Kol ve bacaklarda ve bazen yüzde ve vücudun geri kalanında başlayan ve kızamık döküntüsüne benzer kırmızı, kaşıntılı beneklere yol açan ciddi bir cilt problemi (eritema multiforme); deride genellikle gümüşi pullarla, kalınlaşmış kırmızı lekelere yol açan bir cilt hastalığı (psoriazis); burun ve yanakların olağandışı şekilde kızarmasına yol açan bir yüz cilt problemi (rosacea), kurdeşen
- Kaslarda ağrı veya sertliğe neden olan iltihaplanma (polimyalji romatika)
- Miyokardit-Miyozit-Myastenia Gravis Örtüşme Sendromu: Kalp kası iltihabı (miyokardit), kas iltihabı (miyozit) ve kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu (miyastenia gravis) gibi iki veya üç durumun bir arada görülmesidir.

Seyrek:

- Beyini ve omuriliği çevreleyen koruyucu zarların geçici ve geri dönüşümlü, bulaşıcı olmayan enflamasyonu (aseptik menenjit)
- Lenf nodülünün iltihaplanması veya büyümesine neden olan bir hastalık (Kikuchi lenfadeniti)
- Kanda diyabetten kaynaklanan asit (diabetik ketoasidoz), paratiroid bezinin işlevinde azalma
- Zayıflık, ağrı ve paralize neden olacak şekilde sinirlerin geçici iltihaplanması (Guillain-Barré sendromu); sinirlerin koruyucu kılıflarının kaybolması (demiyelinizasyon); kasların zayıfladığı ve kolaylıkla yorulduğu bir hastalık (miyastenik sendrom), beynin iltihaplanması (ensefalit)
- Tamamen veya kısmen görme kaybına yol açabilen göz siniri iltihaplanması (optik nörit)
- Kan damarlarının iltihabı (vaskülit)
- İnce bağırsaklarda ülser
- Deride şiddetli ve muhtemelen ölümcül soyulma (toksik epidermal nekroliz veya Stevens-

Johnson sendromu)
- Sjogren sendromu (bağışıklık sisteminin vücut için sıvı, örneğin gözyaşı ve tükürük, üreten bezlere saldırdığı hastalık), kaslarda egzersizin neden olmadığı ağrı, hassasiyet ve zayıflık (miyopati), miyozit (kas enflamasyonu), kaslarda ve eklemlerde sertlik, rabdomiyoliz (kas spazmı)
- Böbrek iltihabı, mesane (idrar torbası), iltihabı belirti ve semptomlar arasında sık ve/veya ağrılı idrara çıkma, idrar yapma isteği, idrarda kan, alt karın bölgesinde ağrı veya basınç yer alabilir.
- Pankreas tarafından üretilen sindirim enzimlerinin eksikliği veya azalması (pankreas ekzokrin yetmezliği)
- Çölyak hastalığı (gluten içeren yiyecekler tükettikten sonra karın ağrısı, ishal ve şişkinlik gibi belirtilerle karakterize edilir)

Bilinmiyor:

- Bağışıklık sisteminin çok sayıda histiyosit ve lenfosit adı verilen enfeksiyonla savaşan hücre oluşturduğu, çeşitli semptomlara neden olabilen bir rahatsızlık (hemofagositik lenfohistiyositoz)
- Solid (katı) organ naklinin reddi
- Kanser tedavisinden sonra meydana gelen, kanda yüksek potasyum ve fosfat düzeyleri ve düşük kalsiyum düzeyleri ile seyreden bir grup metabolik komplikasyon (tümör lizis sendromu).
- Gözleri, deriyi ve beyin, omurilik ve kulak zarlarını etkileyen (büyük olasılıkla otoimmün kaynaklı) iltihaplı bir hastalık (Vogt-Koyanagi-Harada sendromu)
- Kollarda veya bacaklarda ağrı, uyuşma, karıncalanma veya güçsüzlük; daha sık idrara çıkma ihtiyacı dahil mesane veya bağırsak sorunları, idrar kaçırma, idrar yapmada zorluk ve kabızlık (miyelit/transvers miyelit)
- Cildin herhangi bir bölgesinde ve/veya genital bölgede kuruma, incelme, kaşıntı ve ağrı ile ilişkili değişiklikler (liken sklerozus veya diğer liken bozuklukları)

OPDIVO antikanser ilaçlar ile birlikte verildiğinde aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Çok yaygın:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Kırmızı kan hücrelerinin (oksijen taşıyan), beyaz kan hücrelerinin (enfeksiyonla mücadelede önemli olan) veya trombositlerin (kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan hücreler) sayısında düşüş
- Alerjik reaksiyon, ilacın infüzyonu ile ilişkili reaksiyonlar
- Tiroid bezinin normalden daha az aktif olması (yorgunluğa veya kilo artışına neden olabilir), tiroid bezinin normalden daha fazla aktif olması (kalp atım hızının yüksek olmasına, terlemeye ve kilo kaybına neden olabilir)
- İştah kaybı, vücut ağırlığında düşüş, kandaki albümin seviyelerinde düşüş, kanda yüksek (hiperglisemi) ya da düşük (hipoglisemi) şeker düzeyleri
- Sinirlerin iltihaplanması (kol ve bacaklarda uyuşma, zayıflık, karıncalanma veya yakıcı ağrıya neden olacak şekilde), baş ağrısı, baş dönmesi, tat alma duyusunda değişiklik
- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
- Nefes darlığı (dispne), öksürük, anormal konuşma sesi (disfoni)
- Diyare (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı), kabızlık, kusma, bulantı, mide ağrısı, ağız ülserleri ve uçuklar (stomatit), hazımsızlık (dispepsi)
- Zaman zaman kabarcıklanma ile birlikte seyreden deri döküntüsü, kaşıntı, ellerde veya ayak tabanlarında ağrı: deride döküntü veya kızarıklık, simetrik kızarıklığa dönüşen karıncalanma ve hassasiyet, öncelikli olarak elin ayasında ve ayağın tabanında şişme ve ağrı ile seyreden

el-ayak sendromu (palmar-plantar eritrodisestezi)
- Eklemlerde ağrı (artralji), kaslarda ve kemiklerde ağrı (musküloskeletal ağrı), kas spazmı
- İdrarda aşırı protein
- Yorgun veya güçsüz hissetme, ateş, ödem (şişlik)

Yaygın:

- Ciddi akciğer enfeksiyonu (pnömoni), bronşit, gözde enflamasyon (konjonktivit)
- Bazı beyaz kan hücrelerinde artış, ateş ile birlikte nötrofillerde (bir çeşit beyaz kan hücresi) azalma
- Adrenal bezler (böbreklerin üzerinde yer alan bezler) tarafından üretilen hormonların salgılanmasında azalma, beynin tabanında bulunan hipofiz bezinin normalden az aktivite sergilemesi (hipopituitarizm) veya enflamasyonu (hipofizit), tiroid bezinin şişmesi, diyabet
- Dehidrasyon (vücut suyunda azalma), kandaki fosfat seviyelerinde azalma
- Uyuşma ve karıncalanma gibi duyumlar (parestezi)
- Ses yokken kulağınızda sürekli bir ses duyma (tinnitus)
- Bulanık görme, göz kuruluğu
- Yüksek kalp atım hızı, anormal kalp ritmi, kan damarlarında enflamatuar hastalık
- Kan damarı içinde kan pıhtısı oluşumu (tromboz)
- Akciğerlerde enflamasyon (öksürük ve solunum güçlüğü ile karakterize pnömonit), akciğerler etrafında sıvı toplanması, kan pıhtıları, burun kanaması
- Bağırsak iltihabı (kolit), pankreas enflamasyonu (pankreatit), ağız kuruluğu, mide iltihabı (gastrit), ağız ağrısı, hemoroid (basur)
- Karaciğer enflamasyonu
- Cilt renginde yama formunda değişiklik (vitiligo dahil), cilt kızarıklığı, olağan dışı saç dökülmesi veya incelmesi, saç renginde değişiklik, ürtiker (kaşıntılı döküntü), ciltte renk değişikliği veya anormal koyulaşma (ciltte hiperpigmentasyon), cilt kuruluğu
- Eklemlerde enflamasyon (artrit), kas güçsüzlüğü, kas ağrısı
- Böbrek yetmezliği (böbrek fonksiyonunun ani kaybı dahil)
- Ağrı, göğüs ağrısı, titreme
- Genel olarak kötü hissetme (halsizlik)

Yaygın olmayan:

- Kanda diyabet kaynaklı asit (diyabetik ketoasidoz)
- Kanda artmış asit düzeyleri
- Ekstremitelerde ağrı, güçsüzlük ve paraliziye neden olan geçici bir sinir enflamasyonu (Guillain-Barré sendromu); hissizlik ve güçsüzlüğe neden olan sinir hasarı (polinöropati); düşük ayak (peroneal sinir felci); vücudun kendi kendine saldırması nedeniyle ortaya çıkan ve hissizlik, güçsüzlük, karıncalanma veya yanma hissine neden olan sinir enflamasyonu (otoimmün nöropati); atrofinin eşlik etmediği kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu (myastenia gravis veya sendromu)
- Beyin enflamasyonu
- Göz iltihabı (ağrı ve kızarıklığa neden olan)
- Kalp atımı ritminde veya hızında değişiklikler, yavaş kalp atışı, kalp kası iltihabı
- İntestinal perforasyon, duodenum enflamasyonu, dilde yanma veya ağrı hissi (glossodini)
- Ölümcül olma olasılığı bulunan ciddi cilt soyulması (Stevens-Johnson sendromu), yama şeklinde kabarık ve kızarmış cilt bölgelerinin görüldüğü cilt hastalığı, sıklıkla gümüşümsü pullar eşlik eder (psoriazis), ekstremitelerde başlayan ve bazen yüzde ve vücudun geri kalanında görülen kızamık döküntüsüne benzer kızarık ve genellikle kaşıntılı beneklerle seyreden ciddi bir cilt hastalığı (eritema multiforme), cildin herhangi bir bölgesinde ve/veya genital bölgede kuruma, incelme, kaşıntı ve ağrı ile ilişkili değişiklikler (diğer liken bozuklukları)

- Kaslarda egzersiz kaynaklı olmayan hassasiyet veya güçsüzlük (miyopati), kaslarda enflamasyon (miyozit), kaslarda ve eklemlerde sertlik, ağrı veya katılığa neden olan kas enflamasyonu (romatizmal polimiyalji), çenede kemik hasarı, bir organ veya kan damarı ve başka bir yapı gibi iki vücut parçası arasındaki anormal açıklık (fistül)
- Böbrek enflamasyonu, mesane (idrar kesesi) iltihabı, belirti ve semptomlar arasında sık ve/veya ağrılı idrara çıkma, idrar yapma isteği, idrarda kan, alt karın bölgesinde ağrı veya basınç yer alabilir
- Miyokardit-Miyozit-Myastenia Gravis Örtüşme Sendromu: Kalp kası iltihabı (miyokardit), kas iltihabı (miyozit) ve kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu (miyastenia gravis) gibi iki veya üç durumun bir arada görülmesidir.

Seyrek:

- Beyni ve omuriliği çevreleyen koruyucu zarların geçici ve reversibl bulaşıcı olmayan iltihabı (aseptik menenjit)
- En yaygın olarak akciğerler olmak üzere çeşitli organ ve dokularda enflamatuar hücrelerin birikmesiyle ilişkili kronik hastalıklar (sarkoidoz)
- Paratiroid bezinin işlevinde azalma
- Yüksek kan potasyum ve fosfat seviyeleri ve düşük kan kalsiyum seviyeleri (tümör lizis sendromu) ile karakterize edilen, kanser tedavisinden sonra ortaya çıkan bir grup metabolik komplikasyon
- Gözleri, cildi, kulak zarını, beyin zarını ve omurilik zarını etkileyen (büyük olasılıkla otoimmün kaynaklı) inflamatuar bir bozukluk (Vogt Koyanagi Harada sendromu)
- Tamamen veya kısmen görme kaybına yol açabilen göz siniri iltihaplanması (optik nörit)
- Sinirlerin iltihaplanması
- Kollarda veya bacaklarda ağrı, uyuşma, karıncalanma veya güçsüzlük; daha sık idrara çıkma ihtiyacı dahil mesane veya bağırsak sorunları, idrar kaçırma, idrar yapmada zorluk ve kabızlık (miyelit/transvers miyelit)
- Derinin ciddi ve muhtemelen ölümcül soyulması (toksik epidermal nekroliz), cildin herhangi bir bölgesinde ve/veya genital bölgede kuruma, incelme, kaşıntı ve ağrı ile ilişkili değişiklikler (liken skleroz)
- Kronik eklem hastalığı (spondiloartropati), bağışıklık sisteminin gözyaşı ve tükürük gibi vücut için nem oluşturan bezlere saldırdığı hastalık (Sjogren sendromu), kas spazmı (rabdomiyoliz)
- Pankreas tarafından üretilen sindirim enzimlerinin eksikliği veya azalması (pankreas ekzokrin yetmezliği)
- Çölyak hastalığı (gluten içeren yiyecekler tükettikten sonra karın ağrısı, ishal ve şişkinlik gibi belirtilerle karakterize edilir)

Bilinmiyor:

- Bağışıklık sisteminin histiyositler ve lenfositler adı verilen enfeksiyonla savaşan hücreleri aşırı miktarda üretmesiyle karakterize olan ve çeşitli semptomlara (hemofagositik lenfohistiyositoz adı verilir) yol açabilen bir durumdur.
- Solid (katı) organ naklinin reddi
- Kalbi saran iltihaplanma ve kalp çevresinde sıvı birikimi (perikardiyal bozukluk)

Yukarıda listelenen bu yan etkilerden herhangi birini yaşarsanız **derhal doktorunuza bildiriniz**. Semptomlarınızı kendi kendinize diğer ilaçlarla tedavi etmeye çalışmayınız.

Test sonuçlarındaki değişiklikler

OPDIVO tek başına veya ipilimumab ile kombinasyon halinde, doktorunuz tarafından gerçekleştirilen test sonuçlarında değişikliklere neden olabilir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

- Anormal karaciğer fonksiyon testleri (kandaki karaciğer enzim düzeylerinde artış; aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama-glutamiltransferaz veya alkalen fosfataz, kanda yüksek bilirubin düzeyleri)
- Anormal böbrek fonksiyon testleri (kanda artan kreatinin miktarı)
- Yağları yıkan enzim ve nişastayı yıkan enzim düzeylerinde artış
- Kanda yükselmiş ya da düşmüş magnezyum veya sodyum düzeyleri
- Kalsiyum veya potasyum miktarında artış ya da azalma
- Tiroid stimüle edici (uyarıcı) hormon artışı
- Kandaki trigliserit düzeylerinde artış
- Kandaki kolesterol düzeylerinde artış

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da doğrudan 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bidiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

5. OPDIVO'nun Saklanması

OPDIVO'yu çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Flakon etiketi ve karton üzerinde belirtilen SON KULLANMA TARİHİNDEN sonra bu ilacı kullanmayınız. Son kullanma tarihi belirtilen ayın son günüdür.

Buzdolabında saklayınız (2ºC-8ºC).
Dondurmayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.
Çökelti görüldüğünde kullanmayınız.

Açıldıktan sonra, mikrobiyolojik nedenlerden dolayı OPDIVO infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması halinde OPDIVO'nun ışıktan korunduğunda buzdolabında 2ºC ila 8ºC'de kimyasal ve fiziksel kullanım içi stabilitesinin 24 saat, oda ışığı altında 20°C-25°C'de ise en fazla 8 saat olduğu gösterilmiştir (toplam 24 saatlik sürenin bu 8 saatlik periyoduna ürünün uygulandığı periyod dahildir).

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra OPDIVO'yu kullanmayınız.

İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız. Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Ruhsat Sahibi:
Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Sarıyer – İstanbul

Üretim yeri:
Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí/Porto Riko/ABD

Bu kullanma talimatı .../.../... tarihinde onaylanmıştır.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR:

OPDIVO'nun hazırlanması ve uygulanması

Hazırlama aşaması, özellikle asepsi ile ilgili iyi uygulamalara ilişkin kurallara uygun olarak eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

Dozun hesaplanması

Hasta için reçete edilen doz mg/kg cinsinden verilir Reçete edilen bu doza dayanılarak uygulanacak toplam doz hesaplanır. Hastaya tam doz uygulanabilmesi için birden fazla OPDIVO konsantresi flakonu gerekli olabilir.

- Mg olarak toplam OPDIVO dozu = kg olarak hastanın ağırlığı x mg/kg olarak reçete edilen doz.
- Dozun hazırlanması için OPDIVO konsantresinin hacmi (mL) = 10'a bölünmüş olarak, toplam doz (mg) (OPDIVO konsantresinin dozu 10 mg/mL'dir).

Kemoterapi ile kombinasyon halinde Nivolumab:
Hasta için önerilen doz vücut ağırlığına bakılmaksızın 360 mg ya da 240mg'dır.

İnfüzyonun hazırlanması

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır. İnfüzyon, intravenöz ajanların güvenli kullanımına ilişkin standart önlemlere uyularak, bir laminer akışlı çeker ocak altında veya güvenlik kabininde hazırlanmalıdır.

OPDIVO, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

- **Seyreltme yapılmaksızın** uygun bir steril şırınga kullanılarak bir infüzyon kabına aktarıldıktan sonra;
  ya da
- 1 mg/mL kadar düşük konsantrasyonlara **seyreltildikten sonra**. Nihai infüzyon konsantrasyonu 1 ila 10 mg/mL arasında olmalıdır. OPDIVO konsantresinin seyreltilmesi için aşağıdakiler kullanılabilir:
  - 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya,
  - 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi

AŞAMA 1:

- OPDIVO konsantresi partikül veya renk bozukluğu bakımından incelenir. Flakonları çalkalamayın. OPDIVO konsantresi, berrak ila opak renksiz ila açık sarı bir sıvıdır. Çözelti bulanıksa, rengi bozulmuşsa veya birkaç yarı saydam ila beyaz partikül dışında partikül madde içeriyorsa flakonu atın.
- Uygun steril bir şırınga kullanılarak gerekli hacimde OPDIVO konsantresi alınır.

AŞAMA 2:

- Konsantreyi, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da IV poşetine (PVC veya polyolefin) aktarın.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlarken kolaylık

sağlaması açısından konsantre, uygun miktarda 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) glukoz enjeksiyonluk çözeltisi içeren önceden doldurulmuş kullanıma hazır bir torba içine doğrudan aktarılabilir.
- Elinizde döndürülerek infüzyon iyice karıştırılır. Çalkalamayın.

Uygulama

OPDIVO infüzyonu "push" veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.
OPDIVO infüzyonu 60 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır**.**
Diğer organlara sıçrayan kolorektal (kalın bağırsak) kanseri için 30 dakika süreyle intravenöz yoldan uygulanır.

OPDIVO ipilimumabla kombinasyon halinde verildiğinde, OPDIVO infüzyonu ilk dört doz için 3 haftada bir 30 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır (kombinasyon fazı). Bunun sonrasında, OPDIVO infüzyonu aldığınız doza bağlı olarak 2 haftada bir veya 4 haftada bir 30 veya 60 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır (tek ajan fazı).

OPDIVO infüzyonu, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir. İnfüzyon için farklı bir infüzyon hattı kullanılır.

Bir infüzyon seti ve in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük bir filtre kullanılır (por boyutu 0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre).

OPDIVO infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

- PVC kaplar
- Polyolefin kaplar
- Cam şişeler
- PVC infüzyon setleri
- Por boyutu 0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre olan polietersülfon membranlara sahip in-line filtreler

OPDIVO dozunu uyguladıktan sonra, infüzyon hattı 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile yıkanır.

Saklama koşulları ve raf ömrü

Açılmamış flakon

OPDIVO **buzdolabında saklanmalıdır** (2ºC-8ºC). Işıktan korumak için flakonlar orijinal ambalajında saklanmalıdır. OPDIVO dondurulmamalıdır.

Kutu ve flakon etiketi üzerindeki SON KULLANMA TARİHİNDEN sonra OPDIVO'yu kullanmayınız. Son kullanma tarihi ilgili ayın son günüdür.

OPDIVO infüzyonu

OPDIVO infüzyonu, hazırlandıktan sonraki 24 saat içinde tamamlanmalıdır. Derhal kullanılmazsa, çözelti buzdolabında (2°C-8°C) ve ışıktan korunarak 24 saate kadar saklanabilir. Oda ışığı altında ise 20°C-25°C'de en fazla 8 saat saklanabilir. Kullanım sırasında saklama süresi ve koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır.

Bertaraf:
İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız. Kullanılmayan ilaç veya atık materyaller, yerel gerekliliklere uygun şekilde bertaraf edilmelidir.