

KULLANMA TALİMATI

OPDIVO® 100 mg/10 mL İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçeren Flakon

Damar yoluyla kullanılır.

Steril

- **Etkin madde:** Etkin madde nivolumabdır. Her 1 mL infüzyonluk çözelti konsantresi 10 mg nivolumab içerir. Her flakon 100 mg (10 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 10 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 ve baş ve boyun 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. Cerrahi yolla çıkartılamayan, lokal ileri evre veya diğer organlara sıçrayan, kötü huylu melanomu olan, genel durumu iyi, daha önce OPDIVO ile benzer bir tedavi kullanmamış, birinci basamak kemoterapiyi takiben hastalığı ilerlemiş hastaların tedavisinde, hastalığın ilerlemesine kadar kullanılabilir.
- 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.
- Yetişkinlerde otolog kök hücre naklinin (kendinize ait kan üreten hücrelerin nakledilmesi) de aralarında bulunduğu önceki tedavilerin ardından tekrarlayan veya bunlara yanıt vermeyen klasik Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır.
- Yetişkinlerde lokal olarak ilerlemiş veya metastatik (diğer organlara sıçrayan), Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (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.)
- 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, oksaliptatin 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.

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, adrenal veya tiroid bezleri gibi) **sorunlar**. Bu bezlerin düzgün çalışmamasına ilişkin belirti ve işaretler yorgunluk (aşırı bitkinlik), kilo değişiklikleri veya baş ağrısını ve görme bozukluklarını içerebilmektedir.
- **Şeker hastalığı (diyabet)**. Belirtiler aşırı susuzluğu, yüksek miktarda idrar yapmayı, kilo kaybı ile iştah artışı, yorgunluk hissini, uyuşukluk, zayıflık, sıkıntılı, huzursuz ve genel olarak rahatsızlık hissini içerir. **Şeker hastalığından dolayı kanda asit bulunması (diabetik ketoasidozis)**.
- 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**.
- **Graft-versus-host hastalığı (organ hasarına neden olabilen nakil reddi)**

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** yaşadysanız;
- **Kanserinizin beyninize sıçradığı** söylendiyse;
- Geçmişte **akciğerlerinizde iltihaplanma** yaşadysanız;
- **Bağışıklık sisteminizin baskılanması** için ilaçlar aldysanız.

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.

Nivolumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Süt emen bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. OPDIVO tedavisi sırasında veya sonrasında bebeğinizi emzirip emziremeyeceğinizi doktorunuza sorunuz.

Araç ve makine kullanımı

OPDIVO'nun araç veya makine kullanmanızı etkilemesi beklenmemektedir. Ancak, OPDIVO'nun sizi olumsuz şekilde etkilemediğinden emin olana dek bir araç veya makine kullanmayınız.

OPDIVO'nun içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

OPDIVO sodyum içermektedir. OPDIVO verilmeden önce düşük sodyumlu (düşük tuzlu) bir diyetseyseniz, 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 ölüm

Multipl miyelom hastaları üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda Opdivo ve benzeri ilaçların kullanımını önerilmediği; talidomid türevi + deksametazona, Opdivo ve benzeri ilacın eklenmesi ölüme artışla sonuçlanmıştır. Mutiple miyelom hastalarında bu kullanım, kontrollü klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir.

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

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız 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.

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 güvenilirlik 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 uyarı 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 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.

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 kaçırmamız 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.

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.

OPDIVO ile yapılan klinik çalışmalarda 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:

- Bazı beyaz kan hücrelerinde azalma (nötropeni)
- İshal (sulu, gevşek veya yumuşak dışkı), bulantı
- Deri döküntüsü, kaşıntı
- Yorgunluk veya güçsüzlük hissi

Yaygın:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Alerjik reaksiyon, ilacın infüzyonla uygulanmasıyla ilgili reaksiyonlar
- Yorgunluk veya kilo almaya neden olabilen tiroid bezi fonksiyonunun azalması, kalp çarpıntısı, terleme ve kilo kaybına neden olabilen aşırı aktif tiroid bezi
- Kanda yüksek şeker düzeyleri (hiperglisemi)
- İştahta azalma
- Sinirlerin kol ve bacaklarda uyuşma, zayıflık, karıncalanma veya yakıcı ağrıya neden olacak şekilde iltihaplanması, baş ağrısı, sersemlik
- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
- Öksürük, solunma güçlüğü, nefes darlığı (dispne), öksürükle karakterize akciğer iltihabı (pnömonit)
- Bağırsakların iltihaplanması (kolit)
- Ağız yaraları ve uçuklar (stomatit)
- Kusma, karın ağrısı
- Kabızlık
- Ağız kuruluğu
- Yamalar halinde cilt renginde değişiklik (vitiligo), kuru cilt, ciltte kızarma, anormal saç kaybı veya incilmesi
- Kas, kemik ve eklem ağrısı (artralji)

- Ateş, ödem (şişme)

Yaygın olmayan:

- Ciddi akciğer enfeksiyonu (pnömoni), akciğerlere hava taşıyan soluk borularının iç yüzeyindeki zarın iltihaplanması (bronşit)
- Bazı beyaz kan hücrelerinde artış
- Adrenal bezler (böbreklerin üzerinde yer alan bezler) tarafından üretilen hormonların salgılanmasında azalma, beyin tabanında bulunan hipofiz bezinin azalan fonksiyonu (hipopituitarizm) veya iltihaplanması (hipofizit), tiroid bezinde iltihaplanma (tiroidit), şeker hastalığı (diyabet)
- Kanda asit düzeylerinde artış, ishale veya kusmaya bağlı su kaybı (dehidratasyon)
- Karaciğer iltihabı (hepatit)
- 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 (otoimmün nöropati)
- Ağrı ve kızarıklığa neden olan göz iltihabı, görme sorunları ve bulanık görme, göz kuruluğu
- Kalp hızında artış, kalbi saran zarda sıvı birikmesi ve iltihabı (perikardiyal bozukluk)
- Akciğerlerin etrafında sıvı tutulumu
- Pankreas iltihabı (pankreatit)
- Mide iltihaplanması (gastrit)
- 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 (psoriasis); burun ve yanakların olağandışı şekilde kızarmasına yol açan bir yüz cilt problemi (rosacea), ürtiker (kaşıntılı, kabarık cilt döküntüsü)
- Kaslarda ağrı veya sertliğe neden olan iltihaplanma, eklemlerde iltihaplanma (artrit)
- Böbreklerin iltihaplanması, böbrek yetmezliği
- Ağrı, göğüs ağrısı
- Kanda diyabetten kaynaklanan asit (diabetik ketoasidozis)
- Kan damarlarının iltihabı

Seyrek:

- Lenf nodülünün iltihaplanması veya büyümesine neden olan bir hastalık (Kikuchi lenfadeniti)
- Hayatı tehdit eden alerjik reaksiyon
- Safra kanallarının tıkanması
- Zayıflık ve paralize neden olacak şekilde sinirlerin geçici iltihaplanması (Guillain-Barré sendromu); sinirlerin koruyucu kılıflarının kaybolması (demiyelinizasyon); kaslarınızda aşırı güçsüzlükle seyreden bir hastalık (miyastenia gravis), kasların zayıfladığı ve kolaylıkla yorulduğu bir hastalık (miyastenik sendrom)
- Bir tür beyin zarı iltihabı (aseptik menenjit)
- Beynin iltihaplanması
- Kalp ritminde veya kalp atış hızında değişiklik, kalp hızında artış, kalp kası iltihaplanması
- Akciğerlerde sıvı tutulumu
- 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)

Bilinmiyor:

- Solid (katı) organ naklinin reddi
- Tümör lizis sendromu (kandaki potasyum ve fosfat düzeylerinin yüksek olması ve kalsiyum düzeylerinin düşük olması ile karakterize bir çeşit metabolizma hastalığı)
- Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (genelde gözde görülen bir iltihaplı hastalıktır.)
- Kalbi saran iltihaplanma ve kalp çevresinde sıvı birikimi (perikardiyal bozukluk)

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

Test sonuçlarındaki değişiklikler

OPDIVO, doktorunuz tarafından gerçekleştirilen test sonuçlarında değişikliklere neden olabilir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

- Anormal karaciğer fonksiyon testleri (kandaki aşağıdaki karaciğer enzim düzeylerinde artış; aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz veya alkalen fosfataz, kanda yüksek bilirubin düzeyleri)
- Anormal böbrek fonksiyon testleri (kanda artan kreatinin miktarı)
- Kan şekerinin yükselmesi (hiperglisemi) ya da düşmesi (hipoglisemi)
- Kırmızı kan hücrelerinin (oksijeni taşıyan), beyaz kan hücrelerinin (enfeksiyonla savaşmada önemli olan) veya trombositlerin (kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan hücreler) sayısında azalma
- Yağları yıkan enzim ve nişastayı yıkan enzim düzeylerinde artış
- Kanınızda yükselmiş ya da düşmüş magnezyum veya sodyum düzeyleri
- Kalsiyum veya potasyum miktarında artış ya da azalma
- Vücut ağırlığında azalma

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 bildiriniz. 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 (2°C-8°C).

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çökelti görüldüğünde kullanmayınız.

Açıldıktan sonra, mikrobiyolojik nedenlerden dolayı OPDİVO infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaması halinde OPDİVO'nun ışıktan korunduğunda buzdolabında 2°C ila 8°C'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 OPDİVO'yu kullanmayınız.

İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız. Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik 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
Manatı/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).

İnfüzyonun hazırlanması

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır. İnfüzyon, intravenöz ajanların güvenli kullanımına ilişkin standart önlemlere uyularak, bir laminar 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 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** (2°C-8°C). 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.