OPDIVO®
(niwolumab)

Od 1 września 2020
OPDIVO (niwolumab) jest **refundowany**
również w leczeniu pacjentów
z **NIEPŁASKONABŁONKOWYM**
NDRP w 2-giej linii.

Niepłaskonabłonkowy NDRP	Płaskonabłonkowy NDRP
✓	✓

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca.
Na podstawie: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.

Bristol Myers Squibb™

1506PL2006845-01, 09.2020

INFORMACJA O LEKU (listopad 2020 - wersja 2.)

Nazwa produktu leczniczego: OPDIVO (NIWOLUMAB) 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład:** Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu. Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu. Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu. Jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu. Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmola (lub 2,5 mg) sodu. **Postać farmaceutyczna:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg. **Wskazania do stosowania:** Czerniak: OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Leczenie uzupełniające czerniaka: OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC): OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL): OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN): OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Rak urotelialny: OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC): OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Dawkowanie: *OPDIVO w monoterapii:* Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie **albo** 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 1.

Tabela 1.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w monoterapii

Wskazanie*	Zalecana dawka i czas infuzji
Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające) Rak nerkowokomórkowy	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Niedrobnokomórkowy rak płuca Klasyczny chłoniak Hodgkina Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi Rak urotelialny Płaskonabłonkowy rak przełyku	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut

*Wskazania do stosowania w monoterapii zgodnie z punktem 4.1.

Jeśli u pacjenta z czerniakiem lub RCC jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg. *OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem: Czerniak:* Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 2. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Tabela 2.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu czerniaka

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	3 mg/kg mc. w ciągu 90 minut	-

Rak nerkowokomórkowy: Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 3. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Tabela 3.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią
Niedrobnokomórkowy rak płuca
Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy. Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w Tabeli 4. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Tabela 4.: Zalecane modyfikacje leczenia produktem OPDIVO lub produktem OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. - OPDIVO w monoterapii	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	- OPDIVO+ipilimumab[a]	Trwale odstawić leczenie
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą[a], do czasu kiedy nie występują objawy.
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
	Zespół Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności)
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów[c]
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[a] Jeśli w drugiej fazie leczenia (niwolumab w monoterapii) po leczeniu skojarzonym wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3, należy trwale odstawić leczenie.
[b] Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.
[c] U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest nieznane.

OPDIVO lub OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem należy trwale odstawić w przypadku:

- działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym OPDIVO muszą otrzymać „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego OPDIVO (patrz również ulotka dla pacjenta). W czasie podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie OPDIVO w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta. *Szczególne populacje Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych. *Osoby w podeszłym wieku:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Dane uzyskane od pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie pierwszej linii RCC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji (patrz punkt Działania niepożądane). *Zaburzenie czynności nerek:* Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów. *Zaburzenie czynności wątroby:* Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski dotyczące tych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita > 1,5 × do 3 × górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita > 3 × GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby. Sposób podawania: Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki (patrz Tabele 1., 2. i 3.). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2 1,2 ¤m. Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem lub w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, ipilimumab należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym. Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym. Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego: Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki plamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony. Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego: Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią. W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony. Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego: Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich

dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony. Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek: Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony. Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt Działania niepożądane). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej)). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry: Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu. Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady i niedoczynności przytarczyc (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku podejrzewania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ścisłe monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) oraz zastosować odpowiednie leczenie. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albow skojarzeniu z ipilimumabem. W razie potwierdzenia HLH, należy przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć leczenie HLH. Reakcje na wlew: W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku ciężkiej lub zgrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew. Środki ostrożności specyficzne dla choroby. ***Zaawansowany czerniak:*** W głównych badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących czerniaka. Ponadto z badania CA209037 wykluczeni byli pacjenci, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. związane z leczeniem anty-CTLA-4. Do badania CA209172 włączono pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, leczonymi przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej, chorobami autoimmunologicznymi i pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 3.-4. związane z leczeniem anty-CTLA-4. Z powodu braku danych dotyczących pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu lub do opon mózgowo-rdzeniowych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (PD-L1 ≥ 1%) poprawa przeżycia całkowitego była podobna dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii (patrz punkt Działania niepożądane). *Stosowanie niwolumabu u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą*: Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą. ***Leczenie uzupełniające czerniaka:*** Brak danych dotyczących stosowania niwolumabuw leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) lub innymi lekami immunosupresyjnymi,
- pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥ 6 miesięcy przed randomizacją),
- pacjenci leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego),
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. ***Niedrobnokomórkowy rak płuca:*** *Pierwsza linia leczenia NDRP:* Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, z aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniej leczenie układowe zaawansowanej choroby lub którzy mieli aktywujące mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia pierwszej linii NDRP. U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dostępne dane są ograniczone. U tych pacjentów, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. *Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii:* Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu, lub chorobami autoimmunologicznymi, z objawową śródmiąższową chorobą płuc a także pacjenci otrzymujący systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących NDRP. Do badania CA209171 włączono pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2. Z powodu braku danych dotyczących pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, objawową śródmiąższową chorobą płuc, aktywnymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynnikami związanymi z wczesnymi zgonami były gorsze czynniki rokownicze i (lub) bardziej agresywna postać choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub brakiem tej ekspresji. ***Rak nerkowokomórkowy:*** Pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. ***Klasyczny chłoniak Hodgkina:*** Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną i z objawową śródmiąższową chorobą płuc byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących cHL. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. *Powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoetic stem cell transplant, HSCT) w klasycznym chłoniaku Hodgkina* Wstępne wyniki obserwacji pacjentów z cHL poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab wykazały większą niż oczekiwana liczbę przypadków ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. acute graft-versus-host disease, GVHD) i zgonów związanych z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). Do czasu uzyskania dalszych danych należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkt Działania niepożądane). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów po allogenicznym HSCT leczonych niwolumabem notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się, o ciężkim przebiegu, GVHD, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i śmierci. U takich pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia niwolumabem wobec możliwego ryzyka (patrz punkt Działania niepożądane). ***Rak głowy i szyi:*** Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub rakiem nosogardzieli, lub gruczołu ślinowego jako lokalizacją guza pierwotnego byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego SCCHN. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku raka głowy i szyi zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynnikami związanymi z wczesnymi zgonami były stan sprawności w skali ECOG, szybka progresja choroby w trakcie wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a także duża masa guza. ***Rak urotelialny:*** Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących raka urotelialnego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. ***Płaskonabłonkowy rak przełyku:*** Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących OSCC. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z OSCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego(żadnych) konkretnego(konkretnych) czynnika(czynników) związanego(związanych) z przedwczesnymi zgonami. Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu: Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu w fiolce o objętości 4 ml, 25 mg sodu w fiolce o objętości 10 ml lub 60 mg sodu w fiolce o objętości 24 ml, co odpowiada 0,5%; 1,25% lub 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Karta ostrzeżeń dla pacjenta: Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy OPDIVO muszą znać materiały edukacyjne dla lekarzy („Charakterystykę produktu leczniczego" i „Poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych"). Lekarz musi omówić ryzyko stosowania produktu leczniczego OPDIVO z pacjentem. Pacjent otrzyma „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" za każdym razem gdy zostanie mu przepisany produkt. **Działania niepożądane:** *Niwolumab w monoterapii (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania)* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2787), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (29%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji. Leczenie uzupełniające czerniaka: Według danych zebranych dla niwolumabu stosowanego w dawce 3 mg/kg mc., w monoterapii, do leczenia uzupełniającego czerniaka (n = 452), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: zmęczenie (46%), wysypka (29%), biegunka (24%), świąd (23%), nudności (15%), ból stawów (13%), bóle mięśniowo-szkieletowe (11%) i niedoczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 5. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 2787). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Tabela 5.: Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

	Niwolumab w monoterapii
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	zapalenie płuc[a], zapalenie oskrzeli
Częstość nieznana	aseptyczne zapalenie opon mózgowych[b]
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	neutropenia[a,b]
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym[c], nadwrażliwość[c]
Rzadko	reakcja anafilaktyczna[c]
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[b], sarkoidoza[b]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy[i], niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca
Rzadko	kwasica ketonowa
Częstość nieznana	niedoczynność przytarczyc[b]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	odwodnienie, kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[j]
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Rzadko	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu[a,c,m]
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Haradyh[b]
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	częstoskurcz, zaburzenia osierdzia[j]
Rzadko	arytmia (w tym arytmia komorowa)[d], migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego[a,f]
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc[a,c], duszność[a], kaszel
Niezbyt często	wysięk opłucnowy
Rzadko	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby[c]
Rzadko	zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[e], świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,f] $_{\text{, zespół}}$ Stevens-Johnsona[a,f]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe[g], ból stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów
Rzadko	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a,f], rabdomiolizę[a,f]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a,c]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia
Często	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Niezbyt często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne[b]	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia[c], hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość[k], hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

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

[e] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

[f] Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

[g] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[h] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

[i] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[j] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

[k] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną.

[l] Obejmuje niewydolność nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy.

[m] Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu.

Ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w dawce 3 mg/kg mc. do leczenia uzupełniającego czerniaka (n = 452) był zgodny z danymi, które uzyskano dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w różnych typów nowotworów. *Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania)* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa ipilimumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu. *Czerniak:* Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka (n = 448), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: wysypka (52%), uczucie zmęczenia (46%), biegunka (43%), świąd (36%), nudności (26%), gorączka (19%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (16%), zapalenie jelita grubego (15%), wymioty (14%), bóle stawów (13%), ból brzucha (13%), bóle głowy (11%) i duszność (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu CA209067, u 154/313 (49%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 147 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 47 (32%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego. W badaniu CA209067 nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy. *RCC:* Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu RCC (n = 547), z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (48%), wysypka (34%), świąd (28%), biegunka (27%), nudności (20%), niedoczynność tarczycy (16%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15%), bóle stawów (14%), zmniejszenie łaknienia (14%), gorączka (14%), wymioty (11%), nadczynność tarczycy (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w badaniu CA209214, u 169/547 (31%) pierwsze działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiło w czasie fazy leczenia skojarzonego. Wśród 382 pacjentów tej grupy, którzy kontynuowali leczenie w fazie jednolekowej, 144 (38%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego stopnia 3. lub 4. w czasie fazy leczenia jednolekowego. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 6. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. (n = 448) i u pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. (n = 547). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Tabela 6.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem

	Niwolumab 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem 3 mg/kg mc.*	**Niwolumab 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg mc.****
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych	zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek
Niezbyt często	zapalenie oskrzeli	zapalenie oskrzeli, aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Częstość nieznana	aseptyczne zapalenie opon mózgowych[h]	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często	eozynofilia	
Niezbyt często		eozynofilia
Częstość nieznana	Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość
Niezbyt często	sarkoidoza	
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[h]	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy	niewydolność nadnerczy[c], zapalenie przysadki[c], zapalenie tarczycy, cukrzyca[c]
Niezbyt często	kwasica ketonowa[c], cukrzyca[c]	kwasica ketonowa[c], niedoczynność przysadki
Częstość nieznana	niedoczynność przytarczyc[h]	niedoczynność przytarczyc[h]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie apetytu	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie	odwodnienie
Niezbyt często		kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[i]	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy	ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	zespół GuillainBarré, polineuropatia, zapalenie nerwów, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zapalenie mózgu[c]	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), miastenia rzekomoporażna[c]
Zaburzenia oka		
Często	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie	niewyraźne widzenie
Niezbyt często		zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady[h]	
Zaburzenia serca		
Często	częstoskurcz	częstoskurcz
Niezbyt często	arytmia (w tym arytmia komorowa)[a,d], migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego[a,f]	arytmia (w tym arytmia komorowa), zapalenie mięśnia sercowego[c]
Częstość nieznana	zaburzenia osierdzia[j]	
Zaburzenia naczyniowe		
Często	nadciśnienie	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność	
Często	zapalenie płuc[a,c], zatorowość płucna[a], kaszel	zapalenie płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel
Niezbyt często	wysięk opłucnowy	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	zapalenie jelita grubego[a], biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	biegunka, wymioty, nudności
Często	zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, zaparcie, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
Niezbyt często	perforacja jelit[a], zapalenie żołądka, zapalenie dwunastnicy	zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	zapalenie wątroby[c]	zapalenie wątroby[c]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka[e], świąd	wysypka[e], świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, pokrzywka	sucha skóra, rumień, pokrzywka
Niezbyt często	łuszczyca	zespół Stevens-Johnsona, bielactwo, rumień wielopostaciowy, łysienie, łuszczyca
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,f], zespół Stevens-Johnsona[f]	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe[g], ból stawów
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe[g]	zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa
Niezbyt często	spondyloartropatia, zespół Sjogrena, zapalenie stawów, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a,e], rabdomioliza[a,f]	reumatyczny ból wielomięśniowy, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe), rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a,c]	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[c]
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból	obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze
Niezbyt często	ból w klatce piersiowej	
Badania diagnostyczne[b]		
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia[c], hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość[k], hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia[c], hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia[c], małopłytkowość, niedokrwistość[k], hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Często	hiperkalcemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

* niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w monoterapii w czerniaku.

** niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w monoterapii w RCC.

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

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

[e] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

[f] Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

[g] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[h] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

[i] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[j] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

[k] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego. Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii w leczeniu NDRP (n = 358), z minimalnym okresem obserwacji 6,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia (36%), nudności (26%), wysypka (25%), biegunka (20%), świąd (18%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (15%) i wymioty (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,1 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,06) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią i 2,4 miesiąca (95% CI: 2,30; 2,83) dla chemioterapii. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 7. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii z powodu NDRP (n = 358). Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów oraz według częstości występowania. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Tabela 7.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie spojówek, zapalenie płuc, zakażenia dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niedoczynność przysadki, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zapalenie mózgu
Zaburzenia oka	
Często	suche oko
Niezbyt często	niewyraźne widzenie, zapalenie nadtwardówki
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	tachykardia, migotanie przedsionków, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc, duszność, kaszel
Niezbyt często	wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności, biegunka, wymioty
Często	zaparcia, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[a], świąd
Często	łysienie, sucha skóra, rumień, pokrzywka
Niezbyt często	łuszczyca, zespół Stevensa-Johnsona, bielactwo
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe[b], bóle stawów, zapalenie stawów
Niezbyt często	osłabienie mięśni, skurcze mięśni, polimialgia reumatyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)
Niezbyt często	zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia
Często	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Niezbyt często	dreszcze, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	niedokrwistość[c,d], małopłytkowość[c], leukopenia[c], limfopenia[c], neutropenia[c], zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej[c], zwiększona aktywność aminotransferaz[c], zwiększone stężenie kreatyniny[c], zwiększona aktywność amylazy[c], zwiększona aktywność lipazy[c], hipokaliemia[c], hipomagnezemia[c], hiponatremia[c]
Często	zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej[c], zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego
Niezbyt często	zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy

[a] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę plamkową, wysypkę odropodobna, wysypkę grudkową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry i wykwity polekowe.

[b] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[c] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

[d] Niedokrwistość to złożony termin, który obejmuje niedokrwistość z niedoboru żelaza i zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Opis wybranych działań niepożądanych: Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia imunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W Tabeli 8. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto w Tabeli 8. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych przedstawiono w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Tabela 8.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania

	Niwolumab 3 mg/kg mc. lub 240 mg w monoterapii %	Niwolumab 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka %	Niwolumab 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg mc. w leczeniu RCC %	Niwolumab 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg mc. %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia				
Zapalenie płuc	1,4	2,0	2,2	2,2
Zapalenie jelita grubego	0,8	16	4,0	4,2
Zapalenie wątroby	1,0	9	4,4	3,4
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,3	1,1	1,3	1,4
Endokrynopatie	0,2	2,7	2,9	2,0
Skóra	0,4	0,9	1,5	1,1
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,2	0	0	0,6
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów[a,b]				
Zapalenie płuc	67	63	59	68
Zapalenie jelita grubego	14	46	26	20
Zapalenie wątroby	19	46	35	29
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	26	17	27	24
Endokrynopatie	7	27	25	8
Skóra	4	7	7	10
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	20	6	9	29

[a] w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę

[b] częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,6% (99/2787). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (24/2787) i 1,8% (51/2787) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,8% (21/2787) i <0,1% (1/2787) pacjentów. W badaniach tych u < 0,1% (2/2787) pacjentów odnotowano przypadki stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 0,2 19,6). Zaburzenia ustąpiły u 66 pacjentów (66,7%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,6 tygodnia (zakres: 0,1+-96,7+); [+] oznacza obserwację cenzorowaną. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 7,8% (35/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,7% (21/448); 1,1% (5/448) i 0,2% (1/448) pacjentów. Jeden z przypadków zapalenia płuc stopnia 3. uległ pogorszeniu w ciągu 11 dni ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,7-12,6). Zaburzenia ustąpiły u 33 pacjentów (94,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,3-35,1). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,2% (34/547). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,1% (17/547) i 1,1% (6/547) pacjentów. W badaniu tym nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,25-20,6). Zaburzenia ustąpiły u 31 pacjentów (91,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,7-85,9[+]). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,3% (19/358). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (8/358); 1,1% (4/358) i 0,6% (2/358) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (zakres: 0,6-52,4). Zaburzenia ustąpiły u 14 pacjentów (74%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,7-27,9+). *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 13% (361/2787). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 8,3% (230/2787) i 3,2% (88/2787) pacjentów. Przypadki stopnia 3. wystąpiły u 1,5% (43/2787) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: 0,0-26,6). Zaburzenia ustąpiły u 311 pacjentów (86,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 0,1-124,4+). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7% (209/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 13,6% (61/448); 15,8% (71/448) i 0,4% (2/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0,0-22,6). Zaburzenia ustąpiły u 186 pacjentów (89,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3 tygodnie (zakres: 0,1-159,4[+]). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 28,2% (154/547). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 10,4% (57/547) i 4,9% (27/547) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0,0-24,7). Zaburzenia ustąpiły u 140 pacjentów (91,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,4 tygodnia (zakres: 0,1-103,1[+]). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 22,3% (80/358). Przypadki stopnia 2., 3. 4. i 5. stwierdzono odpowiednio u 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) i 0,3% (1/358) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 5,1 tygodnia (zakres: 0,1-53,6). Zaburzenia ustąpiły u 70 pacjentów (87,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,4 tygodnia (zakres: 0,1-76,9+). *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 6,7% (187/2787). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 3,5% (98/2787) i 1,4% (38/2787) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,5% (42/2787) i 0,3% (9/2787) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0-27,6). Zaburzenia ustąpiły u 142 pacjentów (76,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1-94,3+). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 29,5% (132/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,7% (30/448); 15,4% (69/448) i 1,8% (8/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu ich do wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0-30,1). Zaburzenia ustąpiły u 124 pacjentów (93,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,1 tygodnia (zakres: 0,1-106,9). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 18,5% (101/547). Przypadki stopnia 2., 3 i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,8% (26/547); 6,6% (36/547) i 1,6% (9/547) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: 0,4-26,8). Zaburzenia ustąpiły u 86 pacjentów (85,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1[+]-82,9[+]). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 13,4% (48/358). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,1% (11/358); 3,4% (12/358) i 1,1% (4/358) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,6 tygodnia (zakres: 1,1-68,3). Zaburzenia ustąpiły u 37 pacjentów (80,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (zakres: 0,3+-45,0+). *Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 2,7% (74/2787). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 1,5% (41/2787) i 0,7% (20/2787) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,4% (12/2787) i <0,1% (1/2787) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,0-18,2). Zaburzenia ustąpiły u 45 pacjentów (63,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,3 79,1+).* U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,1% (23/448). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,6% (7/448); 0,9% (4/448) i 0,7% (3/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,5-21,8). Zaburzenia ustąpiły u 21 pacjentów (91,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 0,1-125,1[+]). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 8,8% (48/547). Przypadki stopnia 2., 3 i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,4% (24/547); 0,7% (4/547) i 0,5% (3/547) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0-16,1). Zaburzenia ustąpiły u 37 pacjentów (77,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 13,2 tygodnia (zakres: 0,1-106,0[+]). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania zapalenia nerek lub niewydolności nerek wynosiła 7% (25/358). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (8/358); 1,7% (6/358) i 0,6 (2/358) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,6 tygodnia (zakres: 0,1-51,3). Zaburzenia ustąpiły u 14 pacjentów (56%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,3 tygodnia (zakres: 0,1+-82,9+). *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 9,7% (270/2787). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,2% (118/2787) i 5,4% (150/2787) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u < 0,1% (2/2787) pacjentów. Stwierdzono zapalenie przysadki (1 przypadek stopnia 1., 2 przypadki stopnia 2., 5 przypadków stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.), niedoczynność przysadki (5 przypadków stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.), niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) (1 przypadek stopnia 1., 9 przypadków stopnia 2. i 5 przypadków stopnia 3.), cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1) (3 przypadki stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.) i cukrzycową kwasicę ketonową (2 przypadki stopnia 3.). W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,3 29,1). Zaburzenia ustąpiły u 123 pacjentów (41,6%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 144,1[+] tygodnia. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 25,2% (113/448). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 14,5% (65/448) i 1,3(6/448) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 5,8% (26/448) i 2,0% (9/448). Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,4% (2/448) i 0,7% (3/448) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) i 0,2% (1/448) pacjentów. Zarówno przypadki cukrzycy stopnia 1., 2., 3. i 4. jak i cukrzycowej kwasicy ketonowej stopnia 4. stwierdzono u 0,2% (1/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków endokrynopatii stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0-28,1). Zaburzenia ustąpiły u 64 pacjentów (45,4%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 155,4[+] tygodnia. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 27,2% (149/547). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 15,7% (86/547) i 1,3% (7/547) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 4,0% (22/547) pacjentów. Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,5% (3/547); 2,4% (13/547) i 0,4% (2/547) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. stwierdzono u 0,4% (2/547) pacjentów. Niewydolności nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,9% (16/547); 2,2% (12/547) i 0,4% (2/547) pacjentów. Obserwowano przypadki cukrzycy, w tym cukrzycę typu 1, (3 stopnia 2., 2 stopnia 3. i 3 stopnia 4.) i cukrzycowej kwasicy ketonowej (1 stopnia 4.). Nie odnotowano przypadków endokrynopatii stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0-22,3). Zaburzenia ustąpiły u 76 pacjentów (42,7%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 130,3[+] tygodnia. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania zaburzeń tarczycy wynosiła 24% (86/358). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,3% (44/358) i 0,3% (1/358) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 1,4% (5/358) pacjentów. Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (2/358) i 0,8% (3/358) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. stwierdzono u 0,3% (1/358) pacjentów. Przypadki stopnia 2. i 3. niewydolności kory nadnerczy stwierdzono odpowiednio u 1,7% (6/358) i 1,4% (5/358) pacjentów. Nie odnotowano przypadków cukrzycy, w tym cukrzycy typu 1. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 1,9-58,3). Zaburzenia ustąpiły u 30 pacjentów (35,3%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 1,4 do 72,4+ tygodnia. *Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry:* U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 25,9% (722/2787). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 19,6% (546/2787) pacjentów. Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,0% (139/2787) i 1,3% (37/2787) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. lub 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0-27,9). Zaburzenia ustąpiły u 448 pacjentów (62,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 17,4 tygodnia (0,1-150,0+). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka częstość występowania wysypki wynosiła 65,0% (291/448). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 20,3% (91/448) i 7,6% (34/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 4. lub 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,5 miesiąca (zakres: 0,0-19,4). Zaburzenia ustąpiły u 191 pacjentów (65,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,4 tygodnia (zakres: 0,1 150,1+). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC częstość występowania wysypki wynosiła 48,8% (267/547). Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 13,7% (75/547) i 3,7% (20/547) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 4. lub 5. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,9 miesiąca (zakres: 0,0-17,9). Zaburzenia ustąpiły u 192 pacjentów (72,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,6 tygodnia (0,1-126,7+). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania wysypki wynosiła 37,7% (135/358). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 11,5% (41/358); 4,2% (14/358) i 0,3% (1/358) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3,3 tygodnia (zakres: 0,1-83,1). Zaburzenia ustąpiły u 96 pacjentów (71,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,4 tygodnia (zakres: 0,1+-84,1+). Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym (patrz punkty Dawkowanie i sposób podawania oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Reakcje na wlew:* U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,4% (123/2787), w tym 6 przypadków stopnia 3. i 3 przypadki stopnia 4. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 3,8% (17/448); wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 2,2% (10/448) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 3.-5. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,0% (22/547); wszystkie miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. wystąpiły u 2,4% (13/547) pacjentów. Nie odnotowano przypadków stopnia 3.-5. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,7% (17/358). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (8/358); 0,3% (1/358) i 0,3% (1/358) pacjentów. *Powikłania allogenicznego HSCT w klasycznym chłoniaku Hodgkina:* Podczas stosowania niwolumabu przed lub po allogenicznym HSCT notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się GVHD (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Na 49 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, których poddano allogenicznemu HSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, u 13/49 pacjentów (26,5%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u trzech pacjentów (6%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (12%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu, przy czym trzech pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u jednego pacjenta, który zmarł z powodu GVHD i niewydolności wielonarządowej. Dziewięciu z 49 pacjentów (18,4%) zmarło z powodu powikłań allogenicznego HSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. W przypadku tych 49 pacjentów mediana okresu obserwacji po kolejnym allogenicznym HSCT wynosiła 5,6 miesiąca (zakres: 0-19 miesięcy). *Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:* U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 5,4% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,9% małopłytkowości; 1,0% leukopenii; 10,6% limfocytopenii; 1,1% neutropenii; 2,3% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,0% zwiększenie aktywności AspAT; 2,5% zwiększenie aktywności AlAT; 1,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,8% zwiększenie stężenia kreatyniny; 3,8% hiperglikemii; 1,4% hipoglikemii; 3,5% zwiększenie aktywności amylazy; 7,9% zwiększenie aktywności lipazy; 6,7% hiponatremii; 1,7% hiperkaliemii; 1,6% hipokaliemii; 1,6% hiperkalcemii; 0,7% hipermagnezemii; 0,5% hipomagnezemii; 0,6% hipokalcemii i 0,1% hipernatremii. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. z powodu czerniaka odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 2,8% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 1,2% małopłytkowości; 0,5% leukopenii; 6,7% limfocytopenii; 0,7% neutropenii; 4,3% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 12,4% zwiększenie aktywności AspAT; 15,3% zwiększenie aktywności AlAT; 1,2% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 2,4% zwiększenie stężenia kreatyniny; 5,3% hiperglikemii; 8,7% zwiększenie aktywności amylazy; 19,5% zwiększenie aktywności lipazy; 1,2% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii i hiperkalcemii; 0,5% hiperkalemii; 0,3% hipermagnezemii; 4,8% hipokalemii i 9,5% hiponatremii. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu RCC odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 3,0% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,7% małopłytkowości; 0,6% leukopenii; 5,1% limfocytopenii; 1,1% neutropenii; 2,0% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 4,8% zwiększenie aktywności AspAT; 6,5% zwiększenie aktywności AlAT; 1,1% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 2,1% zwiększenie stężenia kreatyniny; 7,2% hiperglikemii; 1,8% hipoglikemii; 12,2% zwiększenie aktywności amylazy; 20,1% zwiększenie aktywności lipazy; 0,4% hipokalcemii; 1,3% hiperkalcemii; 2,4% hiperkalemii; 1,1% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 1,9% hipokalemii i 9,9% hiponatremii. U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią z powodu NDRP odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 9,2% niedokrwistości; 4,3% małopłytkowości; 9,8% leukopenii; 5,8% limfocytopenii; 14,7% neutropenii; 1,2% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,5% zwiększenie aktywności AspAT; 4,3% zwiększenie aktywności AlAT; 0% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,2% zwiększenie stężenia kreatyniny; 7,1% hiperglikemii; 0% hipoglikemii; 6,7% zwiększenie aktywności amylazy; 11,9% zwiększenie aktywności lipazy; 1,4% hipokalcemii; 1,2% hiperkalcemii; 1,7% hiperkalemii; 0,3% hipermagnezemii; 1,2% hipomagnezemii; 3,5% hipokalemii i 10,7% hiponatremii. *Immunogenność:* Spośród 2334 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. lub 240 mg co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 255 pacjentów (10,9%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u piętnastu pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 26,0% dla niwolumabu podawanego w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie i 37,8% dla niwolumabu podawanego w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi wynosiła 0,5% dla niwolumabu podawanego w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie i 4,6% dla niwolumabu podawanego w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Wśród pacjentów badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła od 6,3% do 8,4%, a przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,3%. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 33,8%, a częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła 2,6%. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła 7,5% a częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła 1,6%. Chociaż w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi klirens niwolumabu zwiększył się o 20% nie ma dowodów na utratę skuteczności lub zmianę profilu toksyczności w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, biorąc pod uwagę analizę farmakokinetyczną i analizę odpowiedzi w zależności od narażenia, zarówno dla monoterapii jak i leczenia skojarzonego. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane dotyczące pacjentów z SCCHN i otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji. Dane dotyczące pacjentów z cHL w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji. Zaburzenie czynności wątroby lub nerek: W badaniu dotyczącym niepłaskonabłonkowego NDRP (CA209057), profil bezpieczeństwa u pacjentów z wyjściowym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby był porównywalny z populacją ogólną. Biorąc pod uwagę małą liczebność podgrup, wyniki te należy interpretować z ostrożnością. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl **Podmiot Odpowiedzialny:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867 Irlandia. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez Komisję Europejską:** EU/1/15/1014/001-003. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa. Tel. (22) 260 64 00. Data przygotowania: listopad 2020 r. (wersja 2.)