

INFORMACJA O LEKU (lipiec 2026)

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 12 ml zawiera 120 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. Każda fiolka 4 ml koncentratu zawiera 0,94 mg polisorbatu 80. Każda fiolka 10 ml koncentratu zawiera 2,14 mg polisorbatu 80. Każda fiolka 12 ml koncentratu zawiera 2,6 mg polisorbatu 80. Każda fiolka 24 ml koncentratu zawiera 5,0 mg polisorbatu 80. **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 jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. 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). Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadiuwantowe, a następnie OPDIVO w monoterapii jako leczenie adiuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. 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. Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM): OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC): OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. OPDIVO w monoterapii jest wskazany u dorosłych do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu. Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL): OPDIVO w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z wcześniej nieleczonym klasycznym chłoniakiem Hodgkina w stadium III lub IV. OPDIVO w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i powyżej, młodzieży i dorosłych w wieku do 30 lat, z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po jednej wcześniejszej linii leczenia. 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 (ang. urothelial carcinoma, UC): OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. OPDIVO w

skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. 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. Rak jelita grubego, w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H): OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach: pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC): OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. 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. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC): OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku: OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 . Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC): OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Ocena ekspresji PD-L1: Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu *in vitro* IVD z oznakowaniem CE dla wyrobów medycznych. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty Wskazania do stosowania oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Badania statusu MSI/MMR: Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty Wskazania do stosowania oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Dawkowanie: OPDIVO w monoterapii: Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania i populacji, 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**)	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut lub w ciągu 30 minut (leczenie uzupełniające czerniaka)
	Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Rak nerkowokomórkowy Rak urotelialny naciekający błonę mięśniową (MIUC) (leczenie uzupełniające**)	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające**)	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut
Niedrobnokomórkowy rak płuca Nawrotowy lub oporny na leczenie 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 Wskazania do stosowania.

** W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy. Jeśli u pacjenta z czerniakiem, RCC, OC, GEJC lub MIUC (leczenie uzupełniające) 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:

Tabela 2.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu czerniaka

	Faza leczenia skojarzonego przez 4 cykle dawkowania	Faza monoterapii
Niwolumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: (niezależnie od masy ciała) 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Pierwszą dawkę 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 Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Pierwszą dawkę należy podać: • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie
Ipilimumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej (niezależnie od masy ciała): 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (MPM):

Tabela 3.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu MPM

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut

* Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Rak nerkowokomórkowy (RCC):

Tabela 4.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu RCC

	Faza leczenia skojarzonego przez 4 cykle dawkowania	Faza monoterapii
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Pierwszą dawkę 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.
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (CRC) z dMMR lub z MSI-H:

Tabela 5.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu CRC z dMMR lub z MSI-H

		Faza leczenia skojarzonego przez maksymalnie 4 cykle dawkowania	Faza monoterapii
Niwolumab	Pierwsza linia leczenia	240 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem. Leczenie niwolumabem 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.
	Leczenie po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut Pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
Ipilimumab		1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

Plaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC):

Tabela 6.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu OSCC

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut

* 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.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC):

Tabela 7.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu HCC

	Faza leczenia skojarzonego przez maksymalnie 4 cykle dawkowania	Faza monoterapii*
Niwolumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
Ipilimumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem:

Rak nerkowokomórkowy (RCC):

Tabela 8.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem podawanym doustnie w leczeniu RCC

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Kabozantynib	40 mg raz na dobę, doustnie

* W przypadku stosowania OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem leczenie produktem OPDIVO 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. Leczenie kabozantynibem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) kabozantynibu.

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią:

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):

Tabela 9.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu NDRP

	Faza leczenia skojarzonego dla 2 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Faza leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem*
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut

	Faza leczenia skojarzonego dla 2 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Faza leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem*
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie	-

* 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.

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią:

Leczenie neoadiuwantowe NDRP:

Tabela 10.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadiuwantowym NDRP

	Leczenie skojarzone przez 3 cykle
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe NDRP:

Tabela 11.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w fazie leczenia neoadiuwantowego, a następnie niwolumabu w monoterapii w fazie leczenia adiuwantowego NDRP

	Faza leczenia skojarzonego Faza leczenia neoadiuwantowego przez 4 cykle	Faza monoterapii* Faza leczenia adiuwantowego
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 13 cykli.

Płaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC):

Tabela 12.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w leczeniu OSCC*

	Leczenie skojarzone
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	Co 4 tygodnie

* Leczenie niwolumabem 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.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku:

Tabela 13.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w leczeniu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku*

	Leczenie skojarzone
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut lub 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	Co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie, w zależności od schematu

* Leczenie niwolumabem 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.

Rak urotelialny (UC):

Tabela 14.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu UC

	Faza leczenia skojarzonego, do 6 cykli	Faza monoterapii*
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Cisplatyna i gemcytabina	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Wcześniej nieleczony klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL) w stadium III lub IV

Tabela 15.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią AVD w leczeniu wcześniej nieleczzonego cHL (patrz punkt 5.1)

		Faza leczenia skojarzonego przez 6 cykli dawkowania*
Niwolumab	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 80 kg)	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Niwolumab	Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała poniżej 80 kg)	3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna (AVD)		Co 2 tygodnie

*Jeden cykl dawkowania niwolumabu w skojarzeniu z AVD wynosi 28 dni

Tabela 16.: Zalecane dawki i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie cHL

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut Tylko w 1. cyklu niwolumab należy podać w 8. dniu cyklu. W cyklach 2.–6. niwolumab należy podać tego samego dnia, 30 minut po zakończeniu podawania brentuksymabu z wedotyną.
Brentuksymab z wedotyną	1,8 mg/kg mc. maksymalnie do 180 mg, co 3 tygodnie przez 30 minut W cyklach 1.–6. brentuksymab z wedotyną należy podać w 1. dniu cyklu.

* Leczenie jest oparte na ocenie ryzyka i dostosowane do odpowiedzi u pacjenta. Informacje na temat stratyfikacji ryzyka. U pacjentów należy dokonywać oceny guza po każdym 2 cyklach i przerwać leczenie w przypadku progresji choroby w dowolnym momencie oceny:

- małe ryzyko nawrotu: do 6 cykli leczenia skojarzonego, a następnie rozpocząć leczenie konsolidujące, jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź
- standardowe ryzyko nawrotu: do 4 cykli leczenia skojarzonego, a następnie rozpocząć leczenie konsolidujące, jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź.

W przypadku nieoptymalnej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia skojarzonego, u pacjentów należy zastosować leczenie intensyfikujące przed przystąpieniem do leczenia konsolidującego, kiedy zostanie osiągnięta całkowita odpowiedź.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi 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). 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 produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. 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 17. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z informacjami odnośnie ich dawkowania zawartymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Tabela 17.: Zalecane modyfikacje leczenia produktem OPDIVO lub produktem OPDIVO w skojarzeniu

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

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
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 bez HCC	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.
UWAGA: pacjenci z RCC leczeni OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem , u których wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, patrz wytyczne dotyczące dawkowania znajdujące się poniżej tej tabeli.	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego z HCC	Jeśli aktywność AspAT/AlAT mieści się w granicach normy na początku leczenia i zwiększa się do > 3 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 1 i ≤ 3 razy GGN i zwiększa się do > 5 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 3 i ≤ 5 razy GGN i zwiększa się do > 8 i ≤ 10 razy GGN.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Aktywność AspAT/AlAT zwiększa się do > 10 razy GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększa się do > 3 razy GGN	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek oraz 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 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 ^b do czasu, kiedy nie występują objawy.
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność 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 Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)
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

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	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
Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporażnej ^d	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporażnej stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporażnej stopnia 3. lub 4.	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 4.4.
- ^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.
- ^d Objawiający się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń. W celu oceny zalecanej modyfikacji leczenia należy wziąć pod uwagę najcięższy stopień według kryteriów CTCAE z poszczególnych zdarzeń.

OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi 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 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. W przypadku podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się z informacjami odnośnie dawkowania zawartymi w ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. W przypadku wstrzymania podawania jednego produktu leczniczego, można kontynuować stosowanie pozostałych produktów leczniczych. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić leczenie skojarzone, podawanie OPDIVO w monoterapii lub stosowanie samej chemioterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC:

W czasie stosowania produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem przedstawione powyżej w tabeli 17. modyfikacje leczenia odnoszą się do produktu OPDIVO. Dodatkowo, w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem:

- Jeśli aktywność ALAT lub AspAT jest > 3 razy niż GGN ale ≤ 10 razy niż GGN bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż GGN, należy wstrzymać podawanie produktu OPDIVO i kabozantynibu do czasu, gdy te działania niepożądane nie powrócą do stopnia 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Można rozważyć ponowne podanie jednego lub obu leków po uzyskaniu poprawy. Jeśli kabozantynib będzie ponownie podawany, należy zapoznać się z ChPL kabozantynibu.
- Jeśli aktywność ALAT lub AspAT jest > 10 razy niż GGN lub > 3 razy niż GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 niż GGN, należy trwale odstawić leczenie produktem OPDIVO i kabozantynibem, i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Szczegółne populacje Osoby w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). 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 lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej grupy pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby. Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem lub wcześniej nieleczonym cHL oraz dzieci w wieku 5 lat i powyżej z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL. Aktualnie dostępne dane o produkcie leczniczym OPDIVO stosowanym w monoterapii, w skojarzeniu z ipilimumabem, w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną lub w skojarzeniu z AVD przedstawiono w punktach Dawkowanie i sposób podawania oraz Działania niepożądane. 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. do 16.). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm . Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć 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 i (lub) chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia, z wyjątkiem podawania w skojarzeniu z AVD pacjentom z wcześniej nieleczonym cHL. W przypadku podawania w skojarzeniu z AVD należy najpierw podać dokсорubicynę, winblastynę i dakarbazynę, a następnie produkt OPDIVO tego samego dnia. W przypadku podawania w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, w 1. cyklu brentuksymab z wedotyną należy podać w 1. dniu, a produkt leczniczy OPDIVO w 8. dniu. W cyklach 2.–6. produkt leczniczy OPDIVO należy podać tego samego dnia, co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu brentuksymabu z wedotyną. 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. Ocena ekspresji PD-L1: W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody. Ocena statusu MSI/MMR: W przypadku oceny statusu MSI-H i dMMR w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu

skojarzonym. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Po podaniu produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem, w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną lub w skojarzeniu z AVD działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały z podobną częstością jak po podaniu niwolumabu w monoterapii. Z tego powodu, poniższe wytyczne dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego odnoszą się do OPDIVO stosowanego w skojarzeniu, z wyjątkiem, gdy zaznaczono inaczej. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów oraz modyfikacji leczenia (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie. 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. W przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) z danych pochodzących z badań obserwacyjnych wynika, że zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu do pacjentów bez współistniejącej AID. Ponadto, zaostrzenia podstawowej AID występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu. 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 z 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 zacinienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab 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 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 podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu 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 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 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 podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu 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, miastenie rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej, zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rhabdomyolizę i zapalenie rdzenia kręgowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty Dawkowanie i sposób podawania oraz Działania niepożądane). W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu 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 rhabdomyoliza), 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). Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem. Wczesne rozpoznanie i intensywne postępowanie terapeutyczne są konieczne, aby ograniczyć związaną z tym zachorowalność i ryzyko zgonu. W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej o nasileniu stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Jeśli nastąpi poprawa, można rozważyć wznowienie

podawania niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawki kortykosteroidów. Jeśli mimo rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami nastąpi pogorszenie lub nie nastąpi poprawa, dawkę kortykosteroidów należy dostosować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. 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 albo w 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, lub z innymi produktami leczniczymi zgłaszano reakcje na wlew, w tym ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, lub z innym produktem leczniczym oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, lub z innymi produktami leczniczymi 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 w tych grupach 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 ($PD-L1 \geq 1\%$) 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 niwolumabu w 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 w tych grupach 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 w tych grupach 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. Czynniki 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.

Leczenie neoadiuwantowe NDRP: Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadiuwantowego operacyjnego NDRP. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca: Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, lub z przerzutami do mózgu, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego NDRP. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej: Pacjenci z pierwotnym międzybłoniakiem otrzewnej, osierdzia, jąder lub błony śluzowej pochwy, śródmiąższową chorobą płuc, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej i przerzutami do mózgu (z wyjątkiem pacjentów po resekcji chirurgicznej lub leczeniu radioterapią stereotaktyczną i bez progresji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania) byli wyłączeni z głównego badania klinicznego dotyczącego pierwszej linii leczenia MPM. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Rak nerkowokomórkowy: Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem: Pacjenci z jakimikolwiek jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Z powodu braku danych, niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantinibem: Pacjenci z

nieleczonymi przerzutami do mózgu, chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. U pacjentów z zaawansowanym RCC stwierdzono większą częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. po podaniu niwolumabu z kabozantynibem w porównaniu do monoterapii niwolumabem (patrz punkt Działania niepożądane). Enzymy wątrobowe należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących stosowania obu leków (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania oraz ChPL kabozantynibu). **Klasyczny chłoniak Hodgkina:** Niwolumab w monoterapii: 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 w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią AVD: Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat, pacjenci z neuropatią obwodową o nasileniu > 2. stopnia, chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego oraz pacjenci z aktywnym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub śródmiąższową chorobą płuc byli wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią AVD. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią AVD należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. W przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z AVD u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina odnotowano częstsze występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia. Przed każdym cyklem leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem klinicznym należy wykonać pełną morfologię krwi. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej, w tym osoby starsze, należy ściśle monitorować oraz należy rozważyć profilaktyczne podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), zgodnie z lokalnymi wytycznymi klinicznymi. Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną: Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z guzkowym chłoniakiem Hodgkina z przewagą limfocytów oraz pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przeciwciałami anty PD1, anty PD L1, anty PD L2, anty CD137, anty CTLA 4 lub dowolnym innym przeciwciałem, lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego, zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego stosowania niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w leczeniu cHL. Powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) w klasycznym chłoniaku Hodgkina: U pacjentów z cHL poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab pozostających w obserwacji odnotowano przypadki ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD) i zgony związane z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). 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 tych grupach 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. Czynniki związane 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: Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego 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 tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 (z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadiuwantowej opartej na cisplatynie oraz nie kwalifikowali się do chemioterapii adiuwantowej opartej na cisplatynie), z oznakami choroby po zabiegu chirurgicznym, z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego leczenia uzupełniającego raka urotelialnego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H: 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 przerzutowego CRC z dMMR lub z MSI-H. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Płaskonabłonkowy rak przełyku: Pierwsza linia leczenia OSCC Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia OSCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby.

Leczenie OSCC po wcześniejszej chemioterapii w pierwszej linii 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 naciekiem 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 tych grupach 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 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.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego: Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , którzy nie otrzymali jednoczesnej chemioradioterapii (ang. chemoradiotherapy, CRT) przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku: Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Z badania CA209649 wyłączono

pacjentów ze znanym statusem HER-2 dodatnim. Dozwolone było włączanie pacjentów z nieokreślonym statusem, stanowili oni 40,3% pacjentów.

Rak wątrobowokomórkowy: Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , po wcześniejszym przeszczepieniu wątroby, z chorobą wątroby w stadium C według klasyfikacji Childa-Pugha, z współistniejącymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, z encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), z klinicznie istotnym wodobrzuszem, z zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub stanami medycznymi wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego HCC. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z HCC w stadium B według klasyfikacji Childa-Pugha. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumab w monoterapii należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. W przypadku HCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 6 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do lenwatinibu lub sorafenibu. Wyższe ryzyko zgonu może być związane z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lekarze powinni wziąć pod uwagę to ryzyko przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. 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 zawierającej 4 ml koncentratu, 25 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 30 mg sodu w fiolce zawierającej 12 ml koncentratu lub 60 mg sodu w fiolce zawierającej 24 ml koncentratu, co odpowiada 0,5%; 1,25%; 1,5% lub 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Spożycie sodu może się różnić w przypadku użycia chlorku sodu do rozcieńczania. Produkt leczniczy OPDIVO zawiera polisorbát 80 (E433):

Ten produkt leczniczy zawiera 0,94 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 4 ml, 2,14 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 10 ml, 2,6 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 12 ml i 5,0 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce 24 ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Karta 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 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 = 4646), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (44%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), biegunka (26%), wysypka (24%), kaszel (22%), nudności (22%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (17%), ból stawów (17%), zaparcie (16%), duszność (16%), ból brzucha (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), gorączka (13%), ból głowy (13%), niedokrwistość (13%) i wymioty (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 44%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji. *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

W tabeli 18. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 4646). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 18.: Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

Niwolumab w monoterapii	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
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	limfocytopenia ^b , niedokrwistość ^{b,i} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , małopłytkowość ^b
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu litego ^f
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy ^j , niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca
Rzadko	kwasica ketonowa, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b
Często	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia ^b
Niezbyt często	kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza ^g
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporaźnej ^m
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu ^{a,k} , zapalenie nerwu wzrokowego
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady ^f
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego ^a , zaburzenia osierdza ^b , arytmia (w tym arytmia komorowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność ^a , kaszel
Często	zapalenie płuc ^a , wysięk opłucnowy
Niezbyt często	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	łuszczyca, trądzik różowaty, rumień wielopostaciowy, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,d} , zespół Stevensa-Johnsona ^a
Nieznana	liszaj twardzinowy ^g , inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^e , ból stawów
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna
Rzadko	zespół Sjögrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) ^a , rabdomioliza ^{a,d}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a
Rzadko	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk ^l
Badania diagnostyczne^b	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hypoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli 18. nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej.

^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 Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczącą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

^d Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

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

^f Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

^g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

- h Zaburzenia osierdza to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdza, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.
- i Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
- j Obejmuje niewydolność nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy.
- k Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu.
- l Obrzęk jest terminem złożonym, który obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie.
- m Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii rzekomoporażnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2626), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie (47%), biegunka (35%), wysypka (37%), nudności (27%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26%), gorączka (23%), zmniejszenie łaknienia (22%), kaszel (21%), ból brzucha (18%), wymioty (18%), zaparcie (18%), ból stawów (18%), duszność (17%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 66% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów z NDRP leczonych niwolumabem w dawce 360 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1800), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 7,4 miesiąca do 23,6 miesiąca, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (48%), uczucie zmęczenia (40%), neuropatia obwodowa (33%), zmniejszenie łaknienia (31%), zaparcie (31%), biegunka (28%), wymioty (24%), wysypka (19%), ból brzucha (18%), zapalenie jamy ustnej (18%), bóle mięśniowo-szkieletowe (18%), gorączka (16%), kaszel (13%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (12%) i świąd (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 69% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,2% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,14 miesiąca (95% CI: 5,78; 6,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku operacyjnego NDRP dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów przyjęło 3 cykle niwolumabu z skojarzeniu z chemioterapią. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią AVD W zebranych danych dotyczących stosowania niwolumabu w dawce 240 mg lub 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią AVD w pierwszej linii leczenia cHL (n = 490), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 30,4 miesiąca, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (70,4%), neutropenia (61%), zmęczenie (59,0%), niedokrwistość (52%), zaparcie (49,2%), leukopenia (45,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (42,7%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (41,2%), neuropatia obwodowa (41%), wymioty (33,5%), zapalenie jamy ustnej (30,6%), hiperglikemia (29,8%), biegunka (27,6%), limfocytopenia (25,9%), kaszel (25,7%), wysypka (24,7%), ból głowy (23,9%), łysienie (22,7%), ból brzucha (21,8%), duszność (21,6%), gorączka (21,6%), niestrawność (20,4%), hipoalbuminemia (18%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (17,6%),

świąd (17,6%), nadciśnienie (16,3%), zmniejszenie łaknienia (16,3%), ból (15,7%), hipokalcemia (13,3%), małopłytkowość (12%), hiponatremia (12%), zawroty głowy (12%), hipokaliemia (11%), tachykardia (10,8%), ból w klatce piersiowej (10,8%) oraz zaburzenia smaku (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 71,2%, z odsetkiem 0,6% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z AVD.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w dawce 240 mg co 2 tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), niestrawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%), zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 78%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku.

Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w dawce 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie u wszystkich leczonych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina (n = 72), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 40,7 miesiąca, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były nudności (50,0%), wysypka (29,2%), gorączka (26,4%), bóle głowy (25,0%), biegunka (25,0%), bóle mięśniowo szkieletowe (25,0%), ból brzucha (22,2%), nadwrażliwość (20,8%), reakcja związana z wlewem dożylnym (18,1%), wymioty (18,1%), zmęczenie (18,1%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (13,9%) i zaparcie (11,1%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 36,1%. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W tabeli 19. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2626), niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1800) oraz niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem (n = 320). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 19.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych		zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc ^a	zapalenie płuc
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych		

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantinibem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość ^{b,j} , małopłytkowość ^b , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , niedokrwistość ^{b,j} , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , małopłytkowość ^b	niedokrwistość ^b , małopłytkowość ^b , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , neutropenia ^b
Często	eozynofilia	gorączka neutropeniczna ^a	eozynofilia
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna	eozynofilia	
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość	nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin)	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często			reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym
Rzadko	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu litego ^g		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	nadczynności tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, cukrzyca	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	cukrzycowa kwasica ketonowa	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Rzadko	niedoczynność przytarczyc		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b	zmniejszenie łaknienia, hipoglikemia ^b , hiperglikemia ^b , zmniejszenie masy ciała
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała	hipoalbuminemia, hipofosfatemia	odwodnienie
Niezbyt często	kwasica metaboliczna		
Rzadko		zespół rozpadu guza	
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza ^h		

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantinibem
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	zawroty głowy, polineuropatia obwodowa	parestezja, zawroty głowy, ból głowy	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	polineuropatia, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zapalenie mózgu, miastenia rzekomoporażna, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej ¹	zespół Guillaina-Barrégo	autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zespół osłabienia mięśniowego
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwu, zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), zapalenie nerwu wzrokowego	zapalenie mózgu, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej ¹	zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej ¹
Częstość nieznana		zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), zapalenia nerwu wzrokowego	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Często			szumy uszne
Zaburzenia oka			
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	suche oko, niewyraźne widzenie	suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki	zapalenie błony naczyniowej oka	zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
Zaburzenia serca			
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków	tachykardia, migotanie przedsionków	migotanie przedsionków, częstoskurcz
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego ^a , arytmia (w tym arytmia komorowa) ^a , bradykardia	zapalenie mięśnia sercowego	zapalenie mięśnia sercowego
Częstość nieznana	zaburzenia osierdzia ⁱ		

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantinibem
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie
Często	nadciśnienie	zakrzepica ^{a, k} , nadciśnienie, zapalenie naczyń	zakrzepica ^k
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	kaszel, duszność	kaszel	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^a , zatorowość płucna ^a , wysięk opłucnowy	zapalenie płuc ^a , duszność	zapalenie płuc, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	biegunka ^a , zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy
Niezbyt często	zapalenie dwunastnicy	zapalenie trzustki	zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego ^a , glossodynia
Rzadko	perforacja jelita cienkiego ^a , zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia		
Częstość nieznana		zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	zapalenie wątroby		zapalenie wątroby
Niezbyt często		zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka ^c , świąd	wysypka ^c , świąd	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka ^c , świąd
Często	łysienie, bielactwo, pokrzywka, sucha skóra, rumień	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień	łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, inne zaburzenia liszajopodobne ^d		łuszczyca, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka ^{a, c} , liszaj twardzinowy		
Częstość nieznana			liszaj twardzinowy, inne zaburzenia liszajopodobne

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantinibem
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f , ból stawów, skurcz mięśni
Często	skurcz mięśni, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	ból stawów, osłabienie mięśni	zapalenie stawów
Niezbyt często	reumatyczny ból wielomięśniowy, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) ^a		miopatia, martwica kości szczęki, przetoka
Rzadko	spondyloartropatia, zespół Sjögrena, rabdomioliza ^a		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często			białkomocz
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a	niewydolność nerek ^a	niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek	zapalenie nerek
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Często	ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze	złe samopoczucie	ból, ból w klatce piersiowej

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , zwiększenie aktywności AspAT ^b , zwiększenie aktywności AlAT ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hiponatremia ^b , hiperkaliemia ^b , hipokaliemia ^b , hiperkalcemia ^b , hipokalcemia ^b , hipomagnezemia ^b	hipokalcemia ^b , zwiększenie aktywności AspAT ^b , zwiększenie aktywności AlAT ^b , hiponatremia ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , hipomagnezemia ^b , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , hipokaliemia ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hiperkaliemia ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^b , zwiększenie aktywności AlAT ^b , zwiększenie aktywności AspAT ^b , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ^b , zwiększenie stężenia kreatyniny ^b , zwiększenie aktywności amylazy ^b , zwiększenie aktywności lipazy ^b , hipokaliemia ^b , hipomagnezemia ^b , hiponatremia ^b , hipokalcemia ^b , hiperkalcemia ^b , hipofosfatemia ^b , hiperkaliemia ^b , hipermagnezemia ^b , hipernatremia ^b
Często	hipernatremia ^b , hipermagnezemia ^b , zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy	hipernatremia ^b , hiperkalcemia ^b , hipermagnezemia ^b	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicydemia

Przedstawione w tabeli 19. częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^b Częstości w wynikach badań laboratoryjnych odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, 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, wysypkę guzkową i pemfigoid.

^d Zaburzenia liszajopodobne to termin złożony, który obejmuje liszaj rogowaciejący i liszaj płaski.

^e Zgłoszone także z badań nieujętych w zbiorczej analizie danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

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

^g Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

^h Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

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

^j Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

^k Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

^l Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporażnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

W tabeli 20. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną (n = 72) oraz niwolumabem w skojarzeniu z AVD (n = 490). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 20.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	Skojarzenie z brentuksymabem z wedotyną	Skojarzenie z AVD
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych	
Często		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często		neutropenia ^a , niedokrwistość, leukopenia ^b , limfocytopenia ^c , małopłytkowość
Często	neutropenia, niedokrwistość, limfocytopenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość	gorączka neutropeniczna, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Bardzo często	nadwrażliwość ^d , reakcja związana z wlewem dożylnym	
Często		reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość ^d
Niezbyt często		sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne		
Często	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często		zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia	hiperglikemia, hipoalbuminemia, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia, hiponatremia, hipokaliemia
Często		hipoglikemia, odwodnienie, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, hipomagnezemia, hipernatremia, hipermagnezemia
Niezbyt często		zespół rozpadu guza, cukrzyca
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy	
Niezbyt często		zapalenie mózgu
Zaburzenia serca		
Bardzo często		tachykardia
Często		wysiłek osierdziowy
Niezbyt często		migotanie przedsionków, zapalenie osierdza

	Skojarzenie z brentuksymabem z wedotyną	Skojarzenie z AVD
Zaburzenia oka		
Często		niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często		zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często		nadciśnienie
Często	zakrzepica	zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel	kaszel, duszność
Często	zapalenie płuc, duszność	zapalenie płuc, wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	nudności, zaparcie, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jamy ustnej	suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, zapalenia jelita grubego
Niezbyt często		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Niezbyt często		zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka ^e	wysypka ^e , łysienie, świąd
Często	łysienie, świąd, sucha skóra, rumień, pokrzywka	sucha skóra, hiperpigmentacja skóry
Niezbyt często		zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f
Często		skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Niezbyt często		zapalenie stawów, zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	niewydolność nerek	
Niezbyt często		niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, zmęczenie	zmęczenie, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej
Często	obrzęk	obrzęk, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz ^g	zwiększenie aktywności aminotransferaz ^g , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często		zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy

Przedstawione w tabeli 20. częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

- ^a Neutropenia obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofili.
- ^b Leukopenia obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
- ^c Limfocytopenia obejmuje limfocytopenię i zmniejszenie liczby limfocytów.
- ^d Nadwrażliwość to złożony termin, który obejmuje reakcję anafilaktyczną.
- ^e Wysypka to złożony termin, który obejmuje wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę grudkową, zapalenie skóry trądzikopodobne i alergiczne zapalenie skóry.
- ^f Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa, ból stawów i ból szczęki.
- ^g Zwiększenie aktywności aminotransferaz to złożony termin, który obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Opis wybranych działań niepożądanych: Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W tabeli 21. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto w tabeli 21. 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 21.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania [niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumab w skojarzeniu z kabozyntynibem]

	Niwolumab w monoterapii %	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią %	Niwolumab w skojarzeniu z kabozyntynibem %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia				
Zapalenie płuc	1,4	2,1	2,0	2,5
Zapalenie jelita grubego	1,2	6	1,8	2,5
Zapalenie wątroby	1,1	5	0,7	4,1
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrynopatie	0,5	2,2	0,6	1,3
Skóra	0,8	1,0	0,9	2,2
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,1	0,3	1,7	0

	Niwolumab w monoterapii %	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią %	Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów^{a,b}				
Zapalenie płuc	65	59	59	56
Zapalenie jelita grubego	14	32	9	8
Zapalenie wątroby	21	39	7	23
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	22	27	9	9
Endokrynopatie	5	18	4,3	4,2
Skóra	3,3	8	6	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18	18	22	0

^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 3,3% (155/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (42/4646) i 1,7% (77/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,7% (33/4646) i <0,1% (1/4646) pacjentów. U sześciu pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 15,1 tygodnia (zakres: 0,7-85,1). Zaburzenia ustąpiły u 107 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ oznacza obserwację cenzorowaną. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,0% (157/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) i 0,3% (8/2626) pacjentów. U czterech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,1-56,8). Zaburzenia ustąpiły u 129 pacjentów (82,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1⁺-149,3⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 4,4% (80/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (40/1800), 0,9% (17/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U trzech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 24,6 tygodnia (zakres: 0,6-96,9). Zaburzenia ustąpiły u 58 pacjentów (72,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: 0,3⁺-171,4⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,6% (18/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (6/320) i 1,6% (5/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 26,9 tygodnia (zakres: 12,3-74,3 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 14 pacjentów (77,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,5 tygodnia (zakres: 2,1-60,7⁺ tygodnia). **Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego:** U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 15,4% (716/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 9,9% (462/4646) i 4,0% (186/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (67/4646) i <0,1% (1/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-115,6). Zaburzenia ustąpiły u 639 pacjentów (90,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1-124,4⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,0% (682/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0-48,9). Zaburzenia ustąpiły u 618 pacjentów (91%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia

(zakres: 0,1–170,0⁺). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7%, w tym stopnia 2. (13,6%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (0,4%). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 22,5% (405/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,2% (130/1800); 3,1% (56/1800) i 0,3% (6/1800) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,4 tygodnia (zakres: 0,1-93,6). Zaburzenia ustąpiły u 357 pacjentów (88,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 0,1–212,3⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego, częstych wypróżnień lub zapalenia jelit wynosiła 59,1% (189/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 25,6% (82/320) i 6,3% (20/320) pacjentów. Przypadki stopnia 4. stwierdzono u 0,6% (2/320). Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,3-110,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 143 pacjentów (76,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,1-139,7⁺ tygodnia).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 8,0% (371/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,3% (200/4646) i 1,8% (82/4646) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,6% (74/4646) i 0,3% (15/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 10,6 tygodni (zakres: 0,1-132,0). Zaburzenia ustąpiły u 298 pacjentów (81,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1–126,4⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 21,2% (556/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) i 1,3% (34/2626) pacjentów. U siedmiu pacjentów (0,3%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–36,6). Zaburzenia ustąpiły u 482 pacjentów (87,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–175,9⁺). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 30,1%, w tym stopnia 2. (6,9%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (1,8%). U pacjentów z HCC leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 34,3%, w tym stopnia 2. (8,4%), stopnia 3. (14,2%) i stopnia 4. (2,7%). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 18% (322/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,1% (92/1800), 2,6% (47/1800) i < 0,1% (1/1800) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,0 tygodnia (zakres: 0,1-99,0). Zaburzenia ustąpiły u 258 pacjentów (81,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: 0,4-240,0⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z AVD częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 41,2% (202/490). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,1% (30/490); 4,7% (23/490) i 0,6% (3/490) pacjentów. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 41,6% (133/320). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,7% (47/320); 10,3% (33/320) i 0,6% (2/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-107,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (75,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,1-89,3⁺ tygodnia).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 2,6% (121/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 1,5% (69/4646) i 0,7% (32/4646) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,4% (18/4646) i <0,1% (2/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1-79,1). Zaburzenia ustąpiły u 80 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 8,0 tygodni (zakres: 0,3-79,1⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,4% (141/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) i 0,4% (11/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one

przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,0–34,8). Zaburzenia ustąpiły u 110 pacjentów (78,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–172,1⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 10,9% (196/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,7% (66/1800); 1,4% (25/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1–60,7). Zaburzenia ustąpiły u 133 pacjentów (67,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,1 tygodnia (zakres: 0,1–226,0⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia nerek, zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego, niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi lub zwiększonego stężenia mocznika we krwi wynosiła 10,0% (32/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,4% (11/320) i 1,3% (4/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,2 tygodnia (zakres: 2,1–87,1 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (58,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 0,6–90,9⁺ tygodnia).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 13,0% (603/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 6,6% (305/4646) i 6,2% (290/4646) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły u 0,2% (8/4646) pacjentów. Stwierdzono zapalenie przysadki (3 przypadki stopnia 1., 7 przypadków stopnia 2., 9 przypadków stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.), niedoczynność przysadki (6 przypadków stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.), niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy, ostra niewydolność kory nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi) (2 przypadki stopnia 1., 23 przypadki stopnia 2. i 11 przypadków stopnia 3.), cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1., cukrzycową kwasice ketonową) (1 przypadek stopnia 1., 3 przypadki stopnia 2. i 8 przypadków stopnia 3. oraz 2 przypadki stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1–126,7). Zaburzenia ustąpiły u 323 pacjentów (48,7%). Mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 48,6 tygodnia (zakres: 0,4–204,4⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,2% (608/2626). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,7% (333/2626) i 1,0% (27/2626) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626) i 1,5% (40/2626) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (16/2626) i 0,5% (13/2626) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. Cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1. i cukrzycową kwasice ketonową) stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) i 0,2% (6/2626) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0–28,1). Zaburzenia ustąpiły u 297 pacjentów (40,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 257,1⁺ tygodnia. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 12,8% (230/1800). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,3% (114/1800) i 0,1% (2/1800) pacjentów. Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u 0,1% (2/1800) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono u 0,2% (4/1800) pacjentów dla obu stopni. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (11/1800), 0,2% (3/1800) i < 0,1% (1/1800) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) przebieg był śmiertelny z powodu niewydolności nadnerczy. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1., piorunującą cukrzycę typu 1. (4 przypadki stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.) oraz cukrzycową kwasice ketonową (1 przypadek stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 15,3 tygodnia (zakres: 1,1–124,3). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (40,1%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3⁺ do 233,6⁺ tygodnia. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 43,1% (138/320). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 0,9% (3/320) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 0,6% (2/320) pacjentów, wszystkie stopnia 2. Niewydolności nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) stwierdzono u 4,7% (15/320) pacjentów. Przypadki niewydolności nadnerczy stopnia 2. i 3.

stwierdzono odpowiednio u 2,2% (7/320) i 1,9% (6/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 12,3 tygodnia (zakres: 2,0-89,7 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 50 pacjentów (35,2%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,9 do 132,0⁺ tygodnia. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry: U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 30,0% (1396/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 22,8% (1060/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,9% (274/4646) i 1,3% (62/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1-121,1). Zaburzenia ustąpiły u 896 pacjentów (64,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 20,1 tygodnia (0,1-192,7⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,1% (1210/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) i 0,1% (3/2626) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0-33,8). Zaburzenia ustąpiły u 843 pacjentów (70%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (0,1-268,7⁺). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania wysypki wynosiła 65,2%, w tym stopnia 2. (20,3%) i stopnia 3. (7,8%). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania wysypki wynosiła 25,4% (457/1800). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,2% (111/1800) i 2,3% (42/1800) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,4 tygodnia (zakres: 0,1-97,4). Zaburzenia ustąpiły u 320 pacjentów (70,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1-258,7⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania wysypki wynosiła 62,8% (201/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 10,6% (34/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,14 tygodnia (zakres: 0,1-104,4 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 137 pacjentów (68,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (zakres: 0,1-130,6⁺ tygodnia). 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 4,0% (188/4646), w tym 9 przypadków stopnia 3. i 3 przypadki stopnia 4. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,5% (118/2626). Przypadki stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) i < 0,1% (1/2626) pacjentów. Wśród pacjentów z MPM 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 12%. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 8,2% (148/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,6% (83/1800); 1,1% (20/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 2,5% (8/320). U wszystkich 8 pacjentów natężenie było stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 0,3% (1/320) 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 62 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, oceniających leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym cHL po ASCT, których poddano allogenicznemu HSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, u 17/62 pacjentów (27,4%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u czterech pacjentów (6%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (12%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu. Steroidy zastosowano u czterech pacjentów a trzech pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u dwóch pacjentów, z których jeden zmarł z powodu GVHD i niewydolności wielonarządowej. Dziewiętnastu z 62 pacjentów (30,6%) zmarło z powodu powikłań allogenicznego HSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. W przypadku tych 62 pacjentów mediana okresu obserwacji po kolejnym allogenicznym HSCT wynosiła 38,5 miesiąca (zakres: 0-68 miesięcy). Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu

RCC: W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności AlAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących niwolumab w monoterapii. U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥ 2 . (n=85): mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2,0 do 106,6 tygodnia), 26% pacjentów otrzymało kortykosteroidy z medianą trwania leczenia wynoszącą 1,4 tygodnia (zakres: 0,9 do 75,3 tygodnia), powrót do stopnia 0-1. wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1⁺ tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥ 2 ., którzy otrzymali ponownie niwolumab (n=10) lub kabozantynib (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥ 2 . stwierdzono u 3 pacjentów otrzymujących niwolumab, 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem. 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: 3,4% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,7% małopłytkowości; 0,7% leukopenii; 8,7% limfocytopenii; 0,9% neutropenii; 1,7% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,6% zwiększenie aktywności AspAT; 2,3% zwiększenie aktywności AlAT; 0,8% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,7% zwiększenie stężenia kreatyniny; 2,0% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 3,8% zwiększenie aktywności amylazy; 6,9% zwiększenie aktywności lipazy; 4,7% hiponatremii; 1,6% hiperkalemii; 1,3% hipokalemii; 1,1% hiperkalcemii; 0,6% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 0,6% hipokalcemii, 0,6% hipoalbuminemii i <0,1% hipernatremii. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,8% niedokrwistości; 1,8% małopłytkowości; 2,2% leukopenii; 6,9% limfocytopenii; 3,3% neutropenii; 2,7% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 9,8% zwiększenie aktywności AspAT; 9,3% zwiększenie aktywności AlAT; 2,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,8% zwiększenie stężenia kreatyniny; 1,4% hipoalbuminemii; 7,1% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 7,8% zwiększenie aktywności amylazy; 16,3% zwiększenie aktywności lipazy; 0,8% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii; 0,8% hiperkalcemii; 2,0% hiperkalemii; 0,8% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 3,0% hipokalemii i 8,7% hiponatremii. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. dotyczących zwiększenia aktywności AlAT (15,3%). U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 14,7% niedokrwistości; 6,2% małopłytkowości; 11,7% leukopenii; 13,6% limfocytopenii; 26,3% neutropenii; 2,0% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,3% zwiększenie aktywności AspAT; 2,6% zwiększenie aktywności AlAT; 1,9% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 4,5% zwiększenie aktywności amylazy; 5,2% zwiększenie aktywności lipazy; 0,4% hipernatremii; 8,1% hiponatremii; 1,8% hiperkalemii; 5,1% hipokalemii; 0,7% hiperkalcemii; 1,8% hipokalcemii; 1,5% hipermagnezemii; 2,9% hipomagnezemii; 3,7% hiperglikemii i 0,6% hipoglikemii. U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 3,5% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,3% małopłytkowości; 0,3% leukopenii; 7,5% limfocytopenii; 3,5% neutropenii; 3,2% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 8,2% zwiększenie aktywności AspAT; 10,1% zwiększenie aktywności AlAT; 1,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 11,9% zwiększenie aktywności amylazy; 15,6% zwiększenie aktywności lipazy; 3,5% hiperglikemii; 0,8% hipoglikemii; 2,2% hipokalcemii; 0,3% hiperkalcemii; 5,4% hiperkalemii; 4,2% hipermagnezemii; 1,9% hipomagnezemii; 3,2% hipokalemii, 12,3% hiponatremii i 21,2% hipofosfatemii. Immunogenność: Spośród 3529 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 328 pacjentów (9,3%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u 21 pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących. Jednoczesne podawanie z chemioterapią nie miało

wpływu immunogenność niwolumabu. Wśród 1407 pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,2% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% 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 w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 24,9% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 37,8% dla niwolumabu 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 0,8% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 1,5% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 4,6% dla niwolumabu 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 13,7%, a przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,4%. 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%. Wśród pacjentów, którzy byli leczeni niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, u których można było ocenić obecność przeciwciał przeciwko niwolumabowi, częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi u pacjentów z małym ryzykiem nawrotu i pacjentów ze standardowym ryzykiem nawrotu wynosiła odpowiednio 36% i 12,5%. Żaden z pacjentów nie uzyskał dodatniego wyniku w badaniu na obecność przeciwciał neutralizujących niwolumab. Wśród pacjentów, którzy byli leczeni niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, u których można było ocenić obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi z wedotyną, częstość występowania przeciwciał przeciwko brentuksymabowi u pacjentów z małym ryzykiem nawrotu i pacjentów ze standardowym ryzykiem nawrotu wynosiła odpowiednio 95,8% i 58,5%. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły przeciwciała przeciwko brentuksymabowi z wedotyną, uzyskali również wynik dodatni w badaniu na obecność przeciwciał neutralizujących brentuksymab z wedotyną. 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. Dzieci i młodzież: Niwolumab w monoterapii lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie) oceniano u 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat (w tym 53 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym z zaawansowanym czerniakiem, w badaniu klinicznym CA209070. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej nie są dostępne. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 20% dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii) były zmęczenie (35,9%) i zmniejszenie łaknienia (21,9%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku monoterapii niwolumabem miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U dwudziestu jeden pacjentów (33%) zgłoszono jedno lub więcej działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3. do 4.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 20% dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem) były zmęczenie (33,3%) i wysypka plamisto-grudkowa (21,2%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U dziesięciu pacjentów (30%) zgłoszono jedno lub więcej działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3. do 4.

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 3 mg/kg mc., następnie ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc., co 3 tygodnie przez 4 dawki, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oceniano u 151 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z pierwotnymi nowotworami złośliwymi OUN wysokiego stopnia złośliwości. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w stosunku do danych dostępnych z badań u dorosłych w poszczególnych wskazaniach. *Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną*

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu (3 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną (1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie) oceniano w badaniu klinicznym CA209744 u 49 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat do < 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u co najmniej 20% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną były nudności (57,1%), gorączka (30,6%), ból brzucha (26,5%), wysypka (24,5%), ból głowy (22,4%), bóle mięśniowo szkieletowe (22,4%), biegunka (20,4%), wymioty (20,4%), zmęczenie (20,4%), reakcje związane z wlewem (20,4%) oraz nadwrażliwość (20,4%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych dla niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U 17 pacjentów (34,7%) zgłoszono działania niepożądane o nasileniu stopnia 3. do 4. *Niwolumab w skojarzeniu z AVD*

W badaniu klinicznym CA2098UT oceniano bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z AVD u 120 pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z wcześniej nieleczonym cHL w stadium III lub IV. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią AVD. 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, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji. Dane dotyczące pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone. Dane dotyczące pacjentów z cHL w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji. U pacjentów z MPM, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (odpowiednio 54% i 28%). W przypadku pacjentów z HCC częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 67% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab z ipilimumabem (odpowiednio 53% i 27%). Dane uzyskane od pacjentów z RCC w wieku 75 lat lub starszych, otrzymujących leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem, są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji. Spośród trzydziestu pacjentów w wieku ≥ 65 lat, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z AVD, 70% (21/30) otrzymało G-CSF w porównaniu z 56,1% (258/460) pacjentów w wieku < 65 lat. Częstość występowania neutropenii była liczbowo niższa u pacjentów, którzy otrzymali G-CSF (52,4%), w porównaniu z pacjentami, którzy go nie otrzymali (66,7%). Częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (16,7%) w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat (5,9%). Zaburzenie czynności wątroby lub nerek: W badaniu dotyczącym nieplaskonabłonkowego 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/1/15/1014/001-004. **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: lipiec 2026 r. (na podstawie ChPL z dn. 23.07.2026 r.)