

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 10 mg nivolumab.

Et 4 ml hætteglas indeholder 40 mg nivolumab.

Et 10 ml hætteglas indeholder 100 mg nivolumab.

Nivolumab fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En ml koncentrat indeholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde få lyse partikler. Koncentratet har en pH på ca. 6,0 og en osmolaritet på ca. 340 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nivolumab BMS er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk planocellulært ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne efter tidligere behandling med kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i cancerbehandling.

Dosering

Den anbefalede dosis Nivolumab BMS er 3 mg/kg administreret intravenøst over en periode på 60 minutter hver 2. uge. Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Dosisstigning eller -reduktion frarådes. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller udsættelse af doser fremgår af tabel 1. Detaljerede retningslinjer for håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabel 1: Anbefalede sændringer i Nivolumab BMS-behandling

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Behandlingsændring
Immunrelateret pneumonitis	Grad 2 pneumonitis	Nivolumab BMS udsættes, indtil symptomer forsvinder, radiografiske anormaliteter bedres, og behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 3 eller 4 pneumonitis	Nivolumab BMS seponeres permanent
Immunrelateret colitis	Grad 2 eller 3 diarre eller colitis	Nivolumab BMS udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og eventuel behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 4 diarre eller colitis	Nivolumab BMS seponeres permanent
Immunrelateret hepatitis	Grad 2 forhøjelse af aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller total-bilirubin	Nivolumab BMS udsættes, indtil laboratorieværdierne vender tilbage til <i>baseline</i> , og eventuel behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 3 eller 4 forhøjelse af ASAT, ALAT eller total-bilirubin	Nivolumab BMS seponeres permanent
Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion	Grad 2 eller 3 forhøjelse af kreatinin	Nivolumab BMS udsættes, indtil kreatinin vender tilbage til <i>baseline</i> , og behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 4 forhøjelse af kreatinin	Nivolumab BMS seponeres permanent
Immunrelaterede endokrinopatier	Symptomatiske endokrinopatier (inklusive hypothyroidisme, hypertyroidisme, hypofysitis, binyrebarkinsufficiens og diabetes)	Nivolumab BMS udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og eventuel behandling med kortikosteroid (for symptomer på akut inflammation) er afsluttet. Nivolumab BMS bør fortsættes under hormonsubstitutionsbehandling ^a så længe, der ikke er symptomer
Immunrelateret udslæt	Grad 3 udslæt	Nivolumab BMS udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 4 udslæt	Nivolumab BMS seponeres permanent

Bemærk: Toksicitetsgrader er i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v4).

^a Anbefalinger for hormonsubstitutionsbehandling er beskrevet i pkt. 4.4.

Nivolumab BMS bør ligeledes seponeres permanent ved grad 2 eller 3 immunrelaterede bivirkninger, der vedvarer på trods af behandlingsændringer (se pkt. 4.4), eller hvis det ikke er muligt at reducere kortikosteroiddosis til 10 mg prednison dagligt eller en dosis ækvivalent hermed.

Patienter, der behandles med Nivolumab BMS, skal have udleveret patient-informationskortet og informeres om de risici, der er forbundet med Nivolumab BMS (se også indlægssedlen).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Nivolumab BMS' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1 og 5.2). Data fra patienter på 75 år og derover er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på populationsfarmakokinetiske resultater er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population.

Nedsat leverfunktion

Baseret på populationsfarmakokinetiske resultater er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population. Nivolumab BMS skal administreres med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion (total-bilirubin $> 1,5$ - $3 \times$ den øvre grænse for normalområdet [ULN] og hvilken som helst ASAT) og svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin $> 3 \times$ ULN og hvilken som helst ASAT).

Administration

Nivolumab BMS er kun til intravenøs anvendelse. Det skal administreres som intravenøs infusion over 60 minutter. Infusionen skal administreres gennem et sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende in-line filter med en porestørrelse på 0,2-1,2 μm .

Nivolumab BMS må ikke administreres som intravenøs bolus- eller push-injektion.

Den totale dosis af Nivolumab BMS kan indgives direkte som 10 mg/ml koncentrat eller kan fortyndes ned til 1 mg/ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet for administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nivolumab er associeret med immunrelaterede bivirkninger. Patienten bør monitoreres løbende (som minimum i op til 5 måneder efter den sidste dosis), da bivirkninger ved nivolumab kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under eller efter seponering af nivolumab.

Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger bør den nødvendige evaluering udføres for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør nivolumabdosering udsættes og kortikosteroid administreres. Hvis immunsuppression med kortikosteroider anvendes til behandling af en bivirkning, skal nedtrapning over mindst 1 måned initieres, når der er opnået bedring. Hurtig nedtrapning kan medføre forværring af bivirkningen.

Non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling bør tilføjes, hvis der opstår forværring eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroider.

Behandling med nivolumab bør ikke genoptages, mens patienten får immunsuppressive doser af kortikosteroid eller anden immunsuppressiv behandling. Antibiotika bør anvendes profylaktisk for at forebygge opportunistiske infektioner hos patienter, der får immunsuppressiv behandling.

Nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af enhver recidiverende alvorlig immunrelateret bivirkning og enhver livstruende immunrelateret bivirkning.

Immunrelateret pneumonitis

Svær pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, herunder dødelige tilfælde, er observeret med nivolumab-behandling (se pkt. 4.8). Patienten skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis, som f.eks. radiografiske ændringer (f.eks. små fokale matglasforandringer (*ground glass opacities*), pletvis infiltration), dyspnø og hypoxi. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 3 eller 4 pneumonitis skal nivolumab seponeres permanent, og kortikosteroid bør initieres med en dosis ækvivalent med 2-4 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved grad 2 (symptomatisk) pneumonitis bør nivolumabdosering udsættes og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med 2-4 mg/kg/dag methylprednisolon, og nivolumab skal seponeres permanent.

Immunrelateret colitis

Svær diarre eller colitis er observeret med nivolumab-behandling (se pkt. 4.8). Patienten bør monitoreres for diarre og yderligere symptomer på immunrelateret colitis som f.eks. abdominalsmerter og slim eller blod i afføringen. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 4 diarre eller colitis skal nivolumab seponeres permanent og kortikosteroid initieres ved en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved grad 3 diarre eller colitis udsættes nivolumabdosering, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal nivolumab seponeres permanent.

Ved grad 2 diarre eller colitis udsættes nivolumab. Vedvarende diarre eller colitis bør behandles med kortikosteroid med en dosis ækvivalent med 0,5-1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelt kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal dosis øges op til en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon, og nivolumab skal seponeres permanent.

Immunrelateret hepatitis

Svær hepatitis er observeret med nivolumab-behandling. Patienten bør monitoreres for tegn og symptomer på hepatitis som f.eks. forhøjet aminotransferase og total-bilirubin. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 3 eller 4 forhøjelse af aminotransferase eller total-bilirubin seponeres nivolumab permanent, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved grad 2 forhøjelse af aminotransferase eller total-bilirubin udsættes nivolumabdosering. Vedvarende forhøjelser af disse laboratorieværdier bør behandles med kortikosteroid med en dosis ækvivalent med 0,5-1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelt kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon, og nivolumab skal seponeres permanent.

Immunrelateret nefritis eller nedsat nyrefunktion

Svær nefritis eller nedsat nyrefunktion er observeret med nivolumab-behandling (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på nefritis og nedsat nyrefunktion. Størstedelen af patienterne får asymptomatisk forhøjelse af serumkreatinin. Sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 4 forhøjelse af serumkreatinin skal nivolumab seponeres permanent, og kortikosteroid bør initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved grad 2 eller 3 forhøjelse af serumkreatinin bør nivolumabdosering udsættes og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 0,5-1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal kortikosteroiddosis øges op til en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon, og nivolumab skal seponeres permanent.

Immunrelaterede endokrinopater

Svære endokrinopater, herunder hypothyroidisme, hyperthyroidisme, binyrebarkinsufficiens, hypofysitis, diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose er observeret med nivolumab-behandling.

Patienten skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater og for ændringer i thyroideafunktionen (i begyndelsen af behandlingen, regelmæssigt under behandlingen og som indiceret baseret på klinisk evaluering). Patienten kan opleve træthed, hovedpine, ændring i mental tilstand, abdominalsmerter, ændret afføringsmønster og hypotension eller uspecifikke symptomer, der kan minde om andre ætiologier, som f.eks. hjernemetastaser eller underliggende sygdom. Tegn og symptomer på endokrinopater skal anses for at være immunrelaterede, medmindre en anden ætiologi er identificeret.

Ved symptomatisk hypothyroidisme bør nivolumabdosering udsættes, og substitutionsbehandling med thyroideahormon initieres efter behov. Ved symptomatisk hyperthyroidisme bør nivolumabdosering udsættes og methimazol initieres efter behov. Kortikosteroid i en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon bør også overvejes, hvis der er mistanke om akut inflammation i thyroidea. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelt kortikosteroid. Thyroideafunktionen bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende hormonsubstitution anvendes.

Ved symptomatisk binyrebarkinsufficiens bør nivolumab udsættes og fysiologisk kortikosteroidsubstitution initieres efter behov. Binyrebarkfunktion og hormonniveauer bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende kortikosteroidsubstitution anvendes.

Ved symptomatisk hypofysitis bør nivolumabdosering udsættes og hormonsubstitution initieres efter behov. Kortikosteroid i en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon bør også overvejes, hvis der er mistanke om akut inflammation i hypofysen. Når der indtræder bedring, kan nivolumab genoptages efter nedtrapning af eventuelt kortikosteroid. Hypofysefunktion og hormonniveauer bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende hormonsubstitution anvendes.

Ved symptomatisk diabetes bør nivolumabdosering udsættes og insulinbehandling initieres efter behov. Blodglucose bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende insulinbehandling anvendes.

Immunrelateret udslæt

Der er observeret alvorligt udslæt, som kan være immunrelateret, ved behandling med nivolumab (se pkt. 4.8). Nivolumabdosering skal udsættes ved grad 3 udslæt og seponeres ved grad 4 udslæt. Alvorligt udslæt skal behandles med højdosis kortikosteroid ækvivalent med en dosis på 1-2 mg/kg/dag prednisolon.

Der skal udvises forsigtighed, hvis nivolumab-behandling overvejes hos patienter, der har oplevet en alvorlig eller livstruende hudrelateret bivirkning under tidligere behandling med andre immunstimulerende cancerlægemidler.

Andre immunrelaterede bivirkninger

I kliniske studier blev der på tværs af doser og tumortyper rapporteret følgende immunrelaterede bivirkninger hos færre end 1% af de nivolumab-behandlede patienter: pancreatitis, uveitis, demyelinisering, autoimmun neuropati (herunder facial og nervus abducens parese), Guillain-Barré syndrom, hypopituitarisme og myastenisk syndrom.

Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger bør den nødvendige evaluering udføres for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør nivolumabdosering udsættes og kortikosteroid initieres. Når der indtræder bedring, kan nivolumab

genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Nivolumab skal seponeres permanent i tilfælde af enhver recidiverende alvorlig immunrelateret bivirkning og enhver livstruende immunrelateret bivirkning.

Infusionsreaktioner

Alvorlige infusionsreaktioner er blevet rapporteret i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). I tilfælde af en svær infusionsreaktion skal nivolumab-infusionen afbrydes og passende medicinsk behandling administreres. Patienter med en let eller moderat infusionsreaktion kan få nivolumab under tæt monitorering.

Særlige populationer

Patienter med *performance-score* ≥ 2 ved *baseline*, aktive hjernemetastaser, autoimmun sygdom eller symptomatisk interstitiel lungesygdom og patienter, som havde fået systemiske immunsuppressiva før studieinklusion, blev udelukket fra de kliniske NSCLC-forsøg (se pkt. 4.5 og 5.1). Da der ikke foreligger data, skal nivolumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer og kun efter omhyggelig afvejelse af de potentielle risici og fordele for hver enkelt patient.

Patienter på natriumkontrolleret diæt

En ml af dette lægemiddel indeholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium. Hvis patienten er på natriumkontrolleret diæt, skal der tages hensyn hertil.

Patient-informationskort

Alle læger, der ordinerer Nivolumab BMS, skal kende behandlingsguiden. Den ordinerende læge skal tale med patienten om de risici, der er forbundet med behandling med Nivolumab BMS. Patienten skal have udleveret patient-informationskortet ved hver ordination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nivolumab er et humant monoklonalt antistof, og egentlige interaktionsstudier er ikke udført. Eftersom monoklonale antistoffer ikke metaboliseres af cytochrom P450 (CYP)-enzymen eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer, forventes det ikke, at nivolumabs farmakokinetik vil blive påvirket af samtidigt administrerede lægemidlers hæmning eller induktion af disse enzymer.

Andre typer interaktion

Systemisk immunsuppression

Brug af systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva bør undgås ved *baseline*, inden behandling med nivolumab indledes, på grund af den potentielle risiko for påvirkning af den farmakodynamiske aktivitet. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan imidlertid anvendes til behandling af immunrelaterede bivirkninger efter initiering af nivolumab. De foreløbige resultater viser, at systemisk immunsuppression efter initiering af nivolumab-behandling ikke synes at hindre respons på nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af nivolumab til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist embryoføtal toksicitet (se pkt. 5.3). Humant IgG4 passerer placentabarrieren, og nivolumab er et IgG4; nivolumab har derfor potentiale til at blive overført fra moderen til fosteret. Nivolumab bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko. Der skal anvendes effektiv prævention i mindst 5 måneder efter den sidste dosis Nivolumab BMS.

Amning

Det er ukendt, om nivolumab udskilles i human mælk. Eftersom mange lægemidler, herunder antistoffer, kan udskilles i human mælk, kan en risiko for den nyfødte/spædbarnet ikke udelukkes. Det

skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med nivolumab seponeres, idet der tages hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af nivolumabs virkning på fertilitet. Derfor er nivolumabs påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Grundet dets farmakodynamiske egenskaber er det ikke sandsynligt, at nivolumab påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentielle bivirkninger som f.eks. træthed (se pkt. 4.8) bør patienterne tilrådes at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil de er sikre på, at de ikke har bivirkninger af nivolumab.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Nivolumab er som oftest forbundet med immunrelaterede bivirkninger. De fleste af disse bivirkninger, hvoraf nogle er alvorlige, forsvandt efter initiering af passende medicinsk behandling eller seponering af nivolumab (se nedenstående "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger").

I de puljede data fra to studier hos patienter med planocellulært NSCLC (CA209017 og CA209063) var de hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$ af patienterne) træthed (33%), nedsat appetit (15%) og kvalme (12%). Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret i de puljede datasæt ($n = 248$) fra CA209017 og CA209063 er vist i tabel 2. Disse bivirkninger er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter med planocellulært NSCLC, som behandles med nivolumab 3 mg/kg (CA209017 og CA209063)

Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke almindelig	bronkitis, infektion i øvre luftveje
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Ikke almindelig	histocytisk nekrotiserende lymfadenitis (Kikuchi lymfadenitis)
Immunsystemet	
Ikke almindelig	anafylaktisk reaktion, overfølsomhed, infusionsrelateret reaktion
Det endokrine system	
Almindelig	hypothyroidisme
Ikke almindelig	binyrebarkinsufficiens, tyroiditis
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	appetitløshed
Nervesystemet	
Almindelig	perifer neuropati, hovedpine, svimmelhed
Ikke almindelig	myastenisk syndrom, polyneuropati
Hjerte	
Ikke almindelig	takykardi
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	vaskulitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	pneumonitis, dyspnø, hoste
Ikke almindelig	lungeinfiltration
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	kvalme
Almindelig	diarre, stomatitis, opkastning, abdominalsmerter, obstipation, mundtørhed
Ikke almindelig	colitis, ulcus duodeni
Hud og subkutane væv	
Almindelig	udslæt, pruritus
Ikke almindelig	urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	muskuloskeletale smerter ^a , artralgi
Ikke almindelig	polymyalgia rheumatica
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	tubulointerstitiel nefritis (shock-nyre), nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	udmattelse
Almindelig	pyreksi, ødem
Undersøgelser	
Meget almindelig	forhøjet ASAT ^b , forhøjet ALAT ^b , forhøjet alkalisk fosfatase ^b , forhøjet kreatinin ^b , nedsat antal lymfocytter ^b , nedsat antal blodplader ^b , nedsat hæmoglobin ^b , hyperkalcæmi ^b , hypokalcæmi ^b , hyperkaliæmi ^b , hypokaliæmi ^b , hypomagnesiæmi ^b , hyponatriæmi ^b
Almindelig	forhøjet total-bilirubin ^b , forhøjet absolut neutrofil ^b , hypermagnesiæmi ^b , hypernatriæmi ^b
Ikke almindelig	forhøjet lipase, forhøjet amylase

^a Muskuloskeletale smerter er en sammensat term, der omfatter rygsmerter, knoglesmerter, muskuloskeletale brystsmerter, muskuloskeletale gener, myalgi, nakkesmerter, smerter i arme og ben, smerter i kæben, smerter i rygsøjlen.

^b Hyppighederne afspejler den andel af patienter, som i laboratoriemålinger oplevede forværring i forhold til *baseline*. Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger; laboratorieafvigelse" nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data for følgende immunrelaterede bivirkninger er baseret på patienter, som fik nivolumab 3 mg/kg i to NSCLC-studier (CA209017 og CA209063, se pkt. 5.1). Retningslinjer for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunrelateret pneumonitis

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af pneumonitis, herunder interstitiel lungesygdom, 5,2% (13/248). Der blev rapporteret grad 2 og grad 3 tilfælde hos henholdsvis 2,8% (7/248) og 1,6% (4/248) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 tilfælde blev rapporteret i disse studier. I fase 1-studiet MDX1106-03 blev pneumonitis, herunder et grad 4 tilfælde hos 1 patient, rapporteret hos 3/37 patienter (8,1%) med NSCLC, som fik nivolumab 3 mg/kg.

Mediantiden til indtræden var 11,6 uger (2,6-85,1). Elleve patienter fik højdosis kortikosteroid (i en dosis mindst ækvivalent med 40 mg prednison) med en median initialdosis på 1,1 mg/kg (0,5-4,0) og en median samlet varighed på 4,3 uger (0,6-13,1). Hos otte patienter, herunder de 4 patienter med grad 3 pneumonitis, var det nødvendigt at seponere nivolumab permanent på grund af pneumonitis. Resolution forekom hos alle 13 patienter med en mediantid til resolution på 3,9 uger (0,6-13,4).

Immunrelateret colitis

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af diarre eller colitis 9,3% (23/248). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 2% (5/248) og 1,6% (4/248) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 tilfælde blev rapporteret i disse studier.

Mediantiden til indtræden var 5,6 uger (0,1-91,0). Tre patienter, herunder 2 patienter med grad 3 tilfælde, fik højdosis kortikosteroid (i en dosis mindst ækvivalent med 40 mg prednison) med en median initialdosis på 0,6 mg/kg (0,4-1,3) i en medianperiode på 2,0 uger (1,4-14,1). Hos en patient var det nødvendigt at seponere nivolumab permanent på grund af grad 3 diarre. Resolution forekom hos 19 patienter (83%) med en mediantid til resolution på 2,0 uger (0,1-31,0).

Immunrelateret hepatitis

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af abnorme leverfunktionstests 1,2% (3/248). Grad 2 tilfælde blev rapporteret hos 0,4% (1/248) af patienterne. Ingen grad 3-5 tilfælde blev rapporteret i disse studier.

Mediantiden til indtræden var 25,1 uger (4,1-31,1). Ingen af disse patienter fik højdosis kortikosteroid. Hos en patient var det nødvendigt at seponere nivolumab permanent på grund af grad 2 forhøjelse af aminotransferase. Resolution forekom hos 2 patienter (67%) med en mediantid til resolution på 4,1 uger (2,9-22,3⁺); ⁺ betegner en censureret observation.

Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af nefritis eller nedsat nyrefunktion 3,2% (8/248). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 1,2% (3/248) og 0,4% (1/248) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 nefritis eller nedsat nyrefunktion blev rapporteret i disse studier.

Mediantiden til indtræden var 10,5 uger (2,1-27,0). To patienter, herunder den ene med et grad 3 tilfælde (tubulointerstitiel nefritis), fik højdosis kortikosteroid (i en dosis mindst ækvivalent med 40 mg prednison) med en median initialdosis på 0,8 mg/kg (0,5-1,2) og en median varighed på 5,3 uger (0,9-9,7). Resolution forekom hos 5 patienter (71%), herunder den ene patient med et grad 3 tilfælde, med en mediantid til resolution på 5,9 uger (0,7-37,6⁺); ⁺ betegner en censureret observation.

Immunrelaterede endokrinopier

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af thyroidearelaterede bivirkninger, herunder hypothyroidisme og tyroiditis, 4,4% (11/248). Grad 2 tilfælde blev rapporteret hos 3,6% (9/248) af patienterne. Ingen grad 3-5 thyroidealidelser blev rapporteret. Hyppigheden af binyrebarkinsufficiens var 0,4% (1/248; grad 3).

Der var ingen rapporter om hypofysitis, diabetes mellitus eller diabetisk ketoacidose i disse studier.

Mediantiden til indtræden af disse endokrinopatienter var 17,8 uger (6,1-33,1). Tre patienter, herunder den ene patient med et grad 3 tilfælde af binyrebarkinsufficiens, fik højdosis kortikosteroid (i en dosis mindst ækvivalent med 40 mg prednison) med en median initialdosis på 1,1 mg/kg (0,5-1,3) i 2,7 uger (0,6-4,6). Hos patienten med grad 3 tilfældet var det nødvendigt at seponere nivolumab permanent. Resolution forekom hos 6 patienter (50%) med en mediantid til resolution på 20,6 uger (0,4-47,6⁺); ⁺ betegner en censureret observation.

Immunrelateret udslæt

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af udslæt 12,1% (30/248). Grad 2 og grad 3 tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 1,6% (4/248) og 0,8% (2/248) af patienterne. Ingen grad 4 eller 5 udslæt blev rapporteret i disse studier.

Mediantid til indtræden var 8,1 uger (0,3-51,9). Ingen af patienterne fik højdosis kortikosteroid. Hos to patienter (1 med grad 2 udslæt og 1 med grad 3 udslæt) var det nødvendigt at seponere nivolumab permanent. Resolution forekom hos 24 patienter (83%), inklusive de 2 patienter med grad 3 tilfælde, med en mediantid til resolution på 5,7 uger (0,1- 46,9⁺); ⁺ betegner en censureret observation.

Infusionsreaktioner

I CA209017 og CA209063 var hyppigheden af overfølsomhed/infusionsreaktioner 1,6% (4/248). Grad 3 anafylaktisk reaktion og grad 4 overfølsomhed blev hver især rapporteret hos 1 patient; i begge tilfælde medførte det seponering og resolution med behandling.

Laboratorietestabnormiteter

I CA209017 og CA209063 var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en grad 3 eller 4 laboratorietestabnormitet, følgende: 13,2% for nedsat lymfocytal, 9% for hyponatriæmi, 2,9% for hyperkalcæmi og hyperkaliæmi, 2,5% for nedsat hæmoglobin (alle grad 3), 2,0% for hypokaliæmi, 1,6% for nedsat neutrofil, 1,3% for hypomagnesiæmi, 1,2% for hypokalciæmi, 0,8% for forhøjet total-bilirubin og 0,4% for forhøjet ASAT, nedsat trombocytal, hypermagnesiæmi og hypernatriæmi. Der sås ingen forværring til grad 3 eller 4 af forhøjet ALAT, forhøjet alkalisk fosfatase og forhøjet kreatinin.

I studie CA209017 blev hyperkalcæmi rapporteret hyppigere i nivolumab-gruppen (31/130, 24%) end i docetaxel-gruppen (9/124, 7%). Den præcise årsag er ukendt. Selvom hyperparatyroidisme ikke blev rapporteret i CA209017, kan immunrelateret hyperparatyroidisme overvejes, især hvis det er associeret med hypofosfatæmi (rapporteret hos 6 patienter med hyperkalcæmi i dette studie).

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er dannelse af antistoffer mod nivolumab en mulighed. Af de 497 patienter, som blev behandlet med nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge og undersøgt for antistoffer mod lægemidlet, blev 51 patienter (10,3%) testet positive for behandlingsrelaterede antistoffer mod lægemidlet ved hjælp af en elektrokemiluminescensanalyse (ECL). Kun 4 patienter (0,8%) blev anset for vedvarende positive. Neutraliserende antistoffer blev kun påvist i 5 (1,0%) af det samlede antal af de prøver, der var testet positive for antistoffer mod lægemidlet. Der sås ingen tegn på ændret farmakokinetisk profil eller toksicitetsprofil i forbindelse med dannelsen af antistoffer mod lægemidlet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke blevet rapporteret om tilfælde af overdosering i kliniske forsøg. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling straks iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer. ATC-kode: L01XC17.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof (HuMAb), som bindes til programmeret celledød-1- (PD-1)-receptor og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er en negativ regulator af T-celleaktivitet, som er vist at være medvirkende til at kontrollere T-celleimmunresponsen. PD-1s interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2, der udtrykkes i antigenpræsenterende celler og muligvis af tumorer eller andre celler i tumors mikromiljø, medfører hæmning af T-celleproliferation og udskillelse af cytokiner. Nivolumab forstærker T-celleresponsen, herunder anti-tumorresponsen, ved at blokere PD-1-binding til PD-L1- og PD-L2-ligander. I syngene musemodeller resulterede blokering af PD-1-aktivitet i nedsat tumurvækst.

Klinisk virkning og sikkerhed

Randomiseret fase 3-studie versus docetaxel (CA209017)

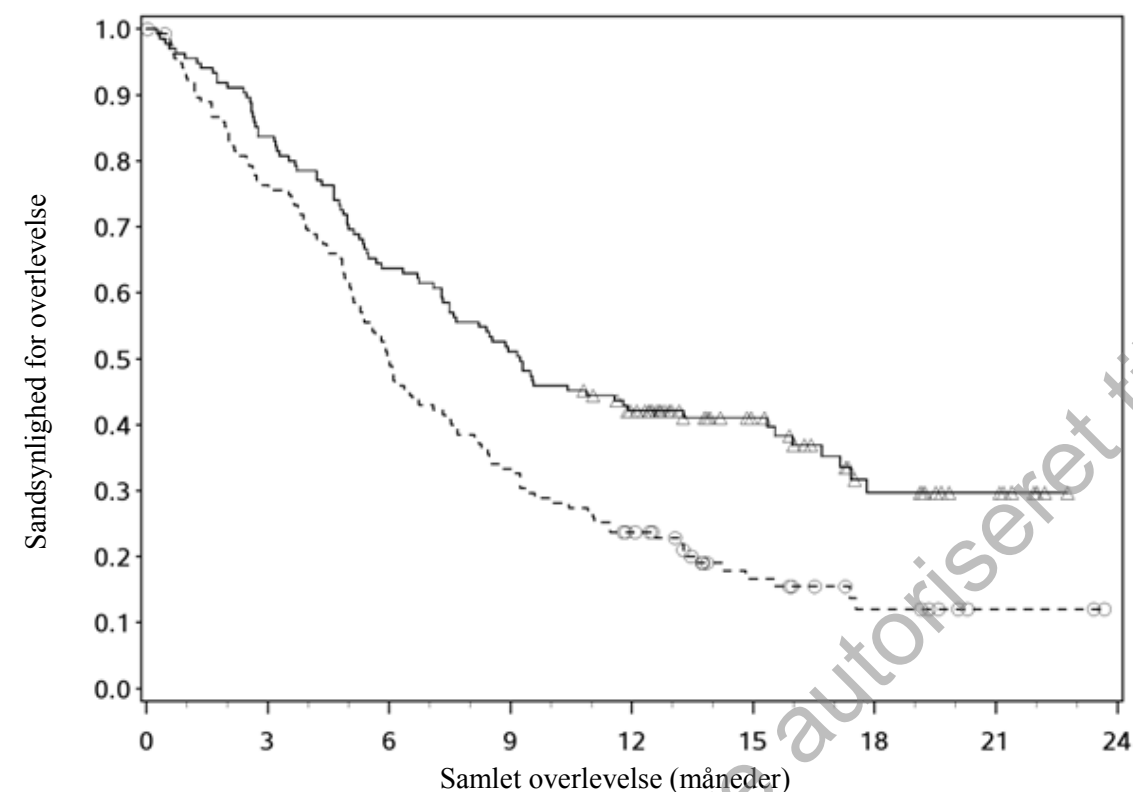
Sikkerheden og virkningen af nivolumab 3 mg/kg som enkeltstof til behandling af fremskreden eller metastatisk planocellulært NSCLC blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 3-studie (CA209017). Studiet omfattede patienter (18 år eller ældre), som havde oplevet sygdomsprogression under eller efter et tidligere platinbaseret dublet-kemoterapiregime, og som havde en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance-score* på 0 eller 1. Patienterne blev optaget i studiet uanset deres PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, symptomatisk interstitiel lungesygdom eller ubehandlede hjernemetastaser blev ekskluderet fra studiet. Patienter med behandlede hjernemetastaser var egnede til at deltage, hvis de neurologisk var vendt tilbage til *baseline* mindst 2 uger før studieoptagelse og enten havde afsluttet kortikosteroid-behandling eller var på en stabil eller faldende dosis ækvivalent med <10 mg prednison dagligt.

I alt 272 patienter blev randomiseret til at få enten nivolumab (n = 135) 3 mg/kg intravenøst over 60 minutter hver 2. uge eller docetaxel (n = 137) 75 mg/m² hver 3. uge. Behandlingen fortsatte så længe, der kunne observeres kliniske fordele, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen. Tumurvurdering ifølge *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1, blev udført 9 uger efter randomisering og fortsatte hver 6. uge herefter. Den primære effektparameter var samlet overlevelse (OS, *overall survival*). De vigtigste sekundære effektparametre var investigatorvurderet objektiv responsrate (ORR) og progressionsfri overlevelse (PFS, *progression-free survival*). Derudover blev symptombedring og overordnet helbredsstatus vurderet ved hjælp af henholdsvis det gennemsnitlige symptombyrde-indeks fra *Lung Cancer Symptom Score* (LCSS) og *EQ-5D Visual Analogue Scale* (EQ-VAS).

Baseline-karakteristika var generelt afbalancerede mellem de to grupper. Medianalderen var 63 år (39-85) med 44% ≥65 år og 11% ≥75 år. Størstedelen af patienterne var kaukasiere (93%) og mænd (76%). Hos 31% blev fremskreden sygdom rapporteret som det bedste respons på den seneste tidligere behandling, og 45% fik nivolumab inden for 3 måneder efter afslutning af deres seneste tidligere behandling. ECOG *performance status* ved *baseline* var 0 (24%) eller 1 (76%).

Kaplan-Meier kurverne over OS er vist i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier kurver over OS (CA209017)



Antal forsøgspersoner i risikogruppe

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0



Nivolumab 3 mg/kg (hændelser: 86/135), median og 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

Docetaxel (hændelser: 113/137), median og 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Den observerede OS-fordel blev vist konsistent på tværs af forskellige undergrupper af patienter. Bedre overlevelse blev observeret, uanset om patienterne havde tumorer, som var kategoriseret som PD-L1-negative eller PD-L1-positive (tumormembran-ekspression *cut-off*-niveau på 1%, 5% eller 10%). Imidlertid er denne biomarkørs (PD-L1-ekspression) rolle ikke fuldt belyst.

Studie CA209017 omfattede et begrænset antal patienter ≥ 75 år (11 i nivolumab-gruppen og 18 i docetaxel-gruppen). Nivolumab viste numerisk mindre effekt på OS (HR=1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), PFS (HR=1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) og ORR (9,1% *versus* 16,7%). På grund af den lille populationsstørrelse kan der ikke drages nogen endelige konklusioner på baggrund af disse data.

Effektræsultater er vist i tabel 3.

Tabel 3: Effektresultater (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Samlet overlevelse		
Hændelser	86 (63,7)	113 (82,5)
<i>Hazard ratio</i>		0,59
96,85% CI		(0,43; 0,81)
p-værdi		0,0002
Median (95% CI) måneder	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Rate (95% CI) ved 12 måneder	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Bekræftet objektivt respons		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Oddsratio (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-værdi		0,0083
Komplet respons (CR)	1 (0,7%)	0
Partielt respons (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabil sygdom (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Median varighed af respons		
Måneder (interval)	Ikke nået (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Median responsvarighed		
Måneder (interval)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Progressionsfri overlevelse		
Hændelse	105 (77,8)	122 (89,1)
<i>Hazard ratio</i>		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-værdi		< 0,0004
Median (95% CI) (måneder)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Rate (95% CI) ved 12 måneder	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Hyppigheden af bedring i sygdomsrelaterede symptomer, målt med LCSS, var sammenlignelig i nivolumab-gruppen (18,5%) og docetaxel-gruppen (21,2%). Gennemsnitligt EQ-VAS steg over tid for begge behandlingsgrupper, hvilket indikerer bedre overordnet helbredsstatus for de patienter, der fortsatte behandlingen.

Fase 2-enkeltarmsstudie (CA209063)

Studie CA209063 var et åbent enkeltarmsstudie med 117 patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk planocellulært NSCLC efter to eller flere tidligere behandlingsforløb; derudover blev de samme inklusionskriterier som i studie CA209017 anvendt. Nivolumab 3 mg/kg viste en overordnet responsrate på 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), en median OS på 8,21 måneder (95% CI: 6,05-10,9 måneder) og en median PFS på 1,87 måneder (95% CI: 1,77-3,15 måneder). PFS blev målt ved RECIST version 1.1. Den estimerede overlevelseshastighed efter 1 år var 41%.

Sikkerhed og virkning hos ældre

Der blev ikke rapporteret nogen generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter (< 65 år). Data fra patienter på 75 år og derover er begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med nivolumab i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nivolumabs farmakokinetik er lineær i dosisintervallet 0,1 til 10 mg/kg. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var nivolumabs gennemsnitlige geometriske *clearance* (*CL*), terminale halveringstid og gennemsnitlige eksponering ved *steady state* med 3 mg/kg hver 2. uge henholdsvis 9,5 ml/t, 26,7 dage og 75,3 µg/ml.

Nivolumab *CL* steg i takt med stigende kropsvægt. Kropsvægtnormaliserede doser medførte nogenlunde samme *steady state* dal-koncentration over et bredt interval af kropsvægt (34-162 kg).

Nivolumabs metaboliseringsvej er ikke belyst. Nivolumab forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolske processer på samme måde som endogent IgG.

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse tydede ikke på nogen forskel i nivolumabs *CL* på basis af alder, køn, race, tumortype, tumorstørrelse og nedsat leverfunktion. På trods af, at ECOG-status, glomerulær filtrationshastighed (GFR) ved *baseline*, albumin, kropsvægt og let nedsat leverfunktion havde en effekt på nivolumabs *CL*, var effekten uden klinisk relevans.

Nedsat nyrefunktion

I farmakokinetiske populationsanalyser blev effekten af nedsat nyrefunktion på nivolumabs *CL* vurderet hos patienter med let ($90 > \text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 379$), moderat ($60 > \text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 179$) eller svært ($30 > \text{GFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 2$) nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 342$). Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i nivolumabs *CL* hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion. Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på nivolumabs *CL* blev undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin $1,0\text{-}1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> \text{ULN}$ i henhold til kriterierne fra *National Cancer Institute* for hepatisk dysfunktion; $n = 92$) i forhold til patienter med normal leverfunktion (total-bilirubin og ASAT $\leq \text{ULN}$; $n = 804$) i de farmakokinetiske populationsanalyser. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i nivolumabs *CL* hos patienter med let nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Nivolumab er ikke undersøgt hos patienter med moderat (total-bilirubin $> 1,5\text{-}3 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I murine drægtighedsmodeller er blokering af PD-L1 signalering vist at ødelægge tolerancen for fosteret og øge fosterdødeligheden. Nivolumabs effekt på prænatal og postnatal udvikling blev undersøgt hos aber, der fik nivolumab to gange ugentligt fra starten af organogenesen i første trimester indtil fødslen ved eksponeringsniveauer, der var enten 8 eller 35 gange højere end eksponeringen ved den kliniske dosis af nivolumab på 3 mg/kg (baseret på AUC). Der blev observeret en dosisafhængig stigning i fosterdødelighed og øget neonatal dødelighed startende i tredje trimester.

De resterende afkom af nivolumab-behandlede hunner overlevede til planlagt termin uden behandlingsrelaterede kliniske tegn, ændringer i normal udvikling, effekt på organvægt eller betydningsfulde eller mikroskopiske patologiske ændringer. Resultater for vækstindeks såvel som teratogene, neuroadfærdsmæssige, immunologiske og klinisk patologiske parametre i løbet af den 6 måneders lange postnatale periode var sammenlignelige med kontrolgruppen. På baggrund af dets virkningsmekanisme kan føtal eksponering for nivolumab imidlertid øge risikoen for udvikling af immunrelaterede forstyrrelser eller ændring i normalt immunrespons, og der er rapporteret om immunrelaterede forstyrrelser hos PD-1 *knockout*-mus.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med nivolumab.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Diethylentriaminpentaeddikesyre
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Nivolumab BMS må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler i samme infusionslange.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Efter åbning

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør lægemidlet infunderes eller fortyndes og infunderes umiddelbart efter åbning.

Efter klargøring af infusion

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør lægemidlet anvendes straks. Hvis Nivolumab BMS ikke anvendes straks, er der påvist kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse i 24 timer ved 2°C-8°C og beskyttet mod lys og i højst 4 timer ved 20°-25 °C og dagslys (de 4 timer af de i alt 24 timer er inklusive administrationsperioden).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter klargøring af infusionsvæsken, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

4 ml koncentrat i et 10 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (coated butylgummi) og et mørkeblåt flip-off låg (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

10 ml koncentrat i et 10 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (coated butylgummi) og et gråt flip-off låg (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af lægemidlet skal foretages af uddannet personale i overensstemmelse med god praksis, især med henblik på aseptik.

Tilberedning og administration

Beregning af dosis

Den ordinerede dosis til patienten angives i mg/kg. Totaldosis beregnes på baggrund af den ordinerede dosis. Mere end 1 hætteglas Nivolumab BMS-koncentrat kan være nødvendigt for at kunne give patienten den totale dosis.

- Den totale nivolumab-dosis i mg = patientens vægt i kg × den ordinerede dosis i mg/kg.
- Volumen (ml) af Nivolumab BMS-koncentrat til klargøring af dosis = den totale dosis i mg, divideret med 10 (styrken af Nivolumab BMS-koncentratet er 10 mg/ml).

Klargøring af infusion

Vær opmærksom på aseptisk håndtering, mens infusionen forberedes. Infusionen skal klargøres i LAF-bænk eller sikkerhedskabinen under hensyntagen til gældende forholdsregler for sikker håndtering af intravenøse lægemidler.

Nivolumab BMS kan gives som intravenøs administration enten:

- ufortyndet, efter overførsel til en infusionsbeholder ved brug af en passende steril sprøjte; eller
- efter fortynding til koncentrationer ned til 1 mg/ml. Den færdige koncentration i infusionsvæsken bør være fra 1 til 10 mg/ml. Nivolumab BMS-koncentrat kan fortyndes med enten:
 - natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske; eller
 - glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske.

TRIN 1

- Kontroller Nivolumab BMS-koncentratet for partikler eller misfarvning. Hætteglasset må ikke rystes. Nivolumab BMS-koncentrat er en klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde få lyse partikler.
- Udtag det nødvendige volumen Nivolumab BMS-koncentrat ved brug af en passende steril sprøjte.

TRIN 2

- Overfør koncentratet til en steril, tom glasflaske eller intravenøs beholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis det er relevant, udføres fortynding med det påkrævede volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske. Blandes forsigtigt ved at bevæge beholderen manuelt. Må ikke rystes.

Administration

Nivolumab BMS-infusion må ikke administreres som intravenøs bolus- eller push-injektion.

Nivolumab BMS-infusion administreres intravenøst over en periode på 60 minutter.

Nivolumab BMS må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler i samme infusionsslange.

Anvend en separat infusionslange til infusionen.

Der skal anvendes et infusionssæt og et sterilt, ikke-pyrogent, minimalt proteinbindende in-line filter (porrestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm).

Nivolumab BMS-infusionsvæske er kompatibel med PVC- og polyolefin-beholdere, glasflasker, PVC-infusionssæt og in-line filtre af polyethersulfonmembraner med en porrestørrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Efter administration af nivolumab-dosis, gennemskyldes slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske.

Bortskaffelse

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1026/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire
03801
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelloverbågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelloverbågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for markedsføring af Nivolumab BMS i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og

udformningen af uddannelsesmateriale, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet.

Uddannelsesmateriale har til formål at øge opmærksomheden omkring de potentielle immunmedierede bivirkninger, der er forbundet med Nivolumab BMS, hvordan de behandles, og at gøre patienterne eller omsorgspersonerne opmærksomme på tidlige tegn og symptomer på disse bivirkninger. I alle de medlemslande, hvor Nivolumab BMS markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at al plejepersonale og patienter/omsorgspersoner, som forventes at udskrive og/eller anvende Nivolumab BMS, har adgang til/har modtaget følgende uddannelsespakke:

- Undervisningsmateriale til lægen
- Patient-informationskort

Undervisningsmateriale til lægen skal indeholde:

- Produktresumé
- Behandlingsguide til bivirkninger

Behandlingsguiden til bivirkninger skal indeholde følgende hovedelementer:

- Relevante oplysninger (f.eks. hvor alvorlig bivirkningen er, sværhedsgraden, hyppigheden, tid til opståen, reversibilitet) om følgende sikkerhedsproblemer:
 - Immunrelateret pneumonitis
 - Immunrelateret colitis
 - Immunrelateret hepatitis
 - Immunrelateret nefritis eller nedsat nyrefunktion
 - Immunrelaterede endokrinopater
 - Immunrelateret udslæt
 - Andre immunrelaterede bivirkninger
- Oplysninger om, hvordan sikkerhedsproblemerne kan begrænses ved hjælp af relevant monitorering og behandling
- **Patient-informationskortet** skal indeholde følgende hovedelementer:
- At behandling med Nivolumab BMS kan øge risikoen for:
 - Immunrelateret pneumonitis
 - Immunrelateret colitis
 - Immunrelateret hepatitis
 - Immunrelateret nefritis eller nedsat nyrefunktion
 - Immunrelaterede endokrinopater
 - Immunrelateret udslæt
 - Andre immunrelaterede bivirkninger
- Tegn og symptomer på bivirkningerne, og hvornår patienten skal kontakte sundhedspersonalet
- Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret Nivolumab BMS
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
1. Virkningsstudie efter godkendelse (<i>Post-authorisation efficacy study</i>): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende opdaterede OS-data for studie CA209017: et randomiseret, åbent, fase 3-studie med nivolumab <i>versus</i> docetaxel hos patienter med fremskredent eller metastatisk planocellulært NSCLC, som har oplevet sygdomsprogression under eller efter et tidligere platinbaseret dublet-kemoterapi regime.	De opdaterede data skal indsendes senest 31. december 2015
2. Betydningen af biomarkører til at forudsige virkningen af nivolumab bør undersøges nærmere, især: 1. At fortsætte undersøgelsen af det optimale <i>cut-off</i>-niveau for PD-L1-positivitet baseret på nuværende analysemetode til nærmere belysning af dets prædikative værdi for nivolumabs virkning. Disse analyser vil blive udført i studierne CA 209037 og CA209066 hos patienter med fremskredent melanom. 2. At undersøge værdien af andre biomarkører end PD-L1-ekspressionstatus ved tumorcellemembran-niveau ved immunhistokemisk (IHC) analyse (f.eks. andre metoder / analyser og relaterede <i>cut-offs</i>, som kan vise sig at være mere følsomme og specifikke til at forudse respons på behandlingen, baseret på PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrerende lymfocytter med måling af CD8+T-densitet, RNA-signatur etc.) som prædiktive for nivolumabs virkning. Disse ekstra biomarkøranalyser forekommer i sammenhæng med studie CA209-038 og Studie CA209-066. 3. Yderligere at undersøge sammenhængen mellem PDL-1- og PDL-2-ekspression i fase 1 (CA209009, CA209038 og CA209064) efter godkendelse. 4. Yderligere at undersøge de associative analyser mellem PDL-1- og PDL-2-ekspression udført i studie CA209-066. 5. Yderligere at undersøge den mulige ændring i tumorens PD-L1-status under behandling og/eller tumorprogression i studierne CA209-009, CA209-038 og CA209-064 efter godkendelse.	30. september 2015 30. september 2017 31. marts 2017 31. december 2017 30. september 2017

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
nivolumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 10 mg nivolumab.
Et 4 ml hætteglas indeholder 40 mg nivolumab.
Et 10 ml hætteglas indeholder 100 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, mannitol (E421), diethylentriaminpentaeddikesyre, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1026/001 40 mg hætteglas

EU/1/15/1026/002 100 mg hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Nivolumab BMS 10 mg/ml sterilt koncentrat
nivolumab
administreres i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ANDET

Kun til engangsbrug.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning nivolumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du har altid har patient-informationskortet på dig, så længe du er i behandling med Nivolumab BMS.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nivolumab BMS
3. Sådan skal du bruge Nivolumab BMS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Nivolumab BMS anvendes til behandling af fremskreden ikke små-cellet lungekræft (en bestemt type lungekræft) hos voksne. Det kan ordineres, hvis din tidligere kemoterapi ikke har kunne stoppe sygdommen. Det indeholder det aktive stof nivolumab, som er et monoklonalt antistof, en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til et bestemt målstof i kroppen.

Nivolumab kobler sig til et målprotein kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), som kan slukke for aktiviteten af T-cellerne (en type hvide blodlegemer, der udgør en del af immunsystemet, kroppens naturlige forsvarssystem). Ved at binde sig til PD-1 blokerer nivolumab PD-1's aktivitet og hindrer det i at slukke for aktiviteten af dine T-celler. Dette medvirker til at øge T-cellernes aktivitet mod lungekræftceller.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nivolumab BMS

Du må ikke få Nivolumab BMS:

- hvis du er **allergisk** over for nivolumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6). **Tal med lægen**, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Nivolumab BMS, da det kan medføre:

- **Problemer med lungerne** som f.eks. vejrtrækningsbesvær eller hoste. Det kan være tegn på en betændelsestilstand (inflammation) i lungerne (pneumonitis eller interstitiel lungesygdom).
- **Diarre** (vandig, løs eller blød afføring) eller symptomer på **betændelse i tarmene** (colitis), som f.eks. mavesmerter og slim eller blod i afføringen.
- **Leverbetændelse (hepatitis)**. Tegn og symptomer på hepatitis kan være unormale prøver for leverfunktionen, gulfarvning af øjnene eller huden (gulsot), smerter i den højre side af maven eller træthed.

- **Betændelsestilstand i nyrerne eller problemer med nyrerne.** Tegn og symptomer kan være unormale prøver for nyrefunktionen eller nedsat urinemængde.
- **Problemer med hormonproducerende kirtler** (herunder hypofysen, skjoldbruskkirtlen og binyrerne), som kan påvirke, hvordan disse kirtler fungerer. Tegn og symptomer på at disse kirtler ikke virker korrekt kan være udmattelse (voldsom træthed), vægtændringer, hovedpine og synsforstyrrelser.
- **Sukkersyge (diabetes)** (symptomer omfatter overdreven tørst, stærkt forøget urinproduktion, øget appetit med vægttab, træthedsfølelse, sløvhed, svaghedsfølelse, nedtrykthed, irritabilitet og generel utilpashed eller **diabetisk ketoacidose** (syre i blodet som følge af diabetes).
- **Betændelseslignende reaktion (inflammation) i huden**, som kan medføre udslæt og kløe.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse tegn eller symptomer, eller hvis de bliver værre. **Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.** Din læge vil muligvis

- give dig anden medicin for at forebygge komplikationer og mildne dine symptomer,
- udsætte den næste dosis Nivolumab BMS, eller
- helt stoppe din behandling med Nivolumab BMS.

Du skal være opmærksom på, at disse tegn og symptomer **nogle gange er forsinkede** og kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis. Inden behandlingen vil lægen undersøge din almene helbredstilstand. Du vil også få taget **blodprøver** i løbet af behandlingen.

Tal med lægen eller sygeplejersken, inden du får Nivolumab BMS, hvis:

- du har fået at vide, at **kræften har spredt sig til hjernen**;
- du har en **autoimmun sygdom** (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler);
- du tidligere har haft **betændelse i lungerne**;
- du har taget **medicin, som hæmmer dit immunforsvar**.

Børn og unge

Nivolumab BMS må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Nivolumab BMS

Fortæl det til lægen, inden du får Nivolumab BMS, hvis du tager medicin, der hæmmer immunsystemet, som f.eks. kortikosteroider, da denne type medicin kan påvirke Nivolumab BMS' virkning. Når du først er i behandling med Nivolumab BMS, kan lægen imidlertid godt give dig kortikosteroider for at dæmpe de bivirkninger, du kan få under behandlingen. Dette vil ikke påvirke virkningen af medicinen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. **Du må ikke tage anden medicin** under behandlingen uden først at tale med lægen.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Du må ikke bruge Nivolumab BMS, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt beder dig om det. Man kender ikke Nivolumab BMS' virkning hos gravide kvinder, men det er muligt, at det aktive stof nivolumab kan skade det ufødte barn.

- Du skal anvende **sikker prævention**, mens du er i behandling med Nivolumab BMS og i mindst 5 måneder efter, du har fået den sidste dosis Nivolumab BMS, hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder.
- **Fortæl det til lægen**, hvis du bliver gravid, mens du bruger Nivolumab BMS.

Man ved ikke, om nivolumab udskilles i mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn. **Spørg lægen**, om du kan amme under eller efter behandlingen med Nivolumab BMS.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at nivolumab vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du skal imidlertid være forsigtig, når du udfører disse aktiviteter, indtil du er sikker på, hvordan nivolumab påvirker dig.

Nivolumab BMS indeholder natrium

Fortæl det til lægen, inden du får Nivolumab BMS, hvis du er på en diæt med lavt natriumindhold (lavt saltindhold). Denne medicin indeholder 2,5 mg natrium pr. ml koncentrat.

Disse oplysninger står også i det patient-informationskort, som du har fået af din læge. Det er vigtigt, at du har patient-informationskortet på dig og viser det til din partner eller omsorgsperson.

3. Sådan skal du bruge Nivolumab BMS

Så meget Nivolumab BMS skal du have

Dosis af Nivolumab BMS afhænger af din legemsvægt. Den anbefalede dosis er 3 mg nivolumab pr. kilogram kropsvægt.

Afhængigt af din dosis vil den ønskede mængde Nivolumab BMS blive fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske før brug. Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas Nivolumab BMS for at opnå den nødvendige dosis.

Sådan får du Nivolumab BMS

Du vil få Nivolumab BMS på et hospital eller en klinik under opsyn af en erfaren læge.

Du vil få Nivolumab BMS som ved intravenøs infusion (som drop i en vene) over en periode på 60 minutter. Du skal have en dosis hver 2. uge. Lægen vil fortsætte med at give dig Nivolumab BMS, så længe du har gavn af det, eller indtil du ikke længere tåler behandlingen.

Hvis du har glemt at få Nivolumab BMS

Det er meget vigtigt, at du overholder alle dine aftaler om behandling med Nivolumab BMS. Hvis du glemmer en aftale, skal du bede lægen om at få en ny aftale.

Hvis du holder op med at få Nivolumab BMS

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen med Nivolumab BMS, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil tale med dig om disse bivirkninger og forklare dig om risikoen og fordelene ved behandlingen.

Vær opmærksom på vigtige symptomer på inflammation (betændelseslignende tilstand).

Nivolumab BMS virker på dit immunsystem og kan forårsage inflammation i dele af kroppen. Inflammation kan give alvorlige skader i din krop, og nogle inflammationstilstande kan være livstruende og kræve behandling eller ophør med nivolumab.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske forsøg med nivolumab:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat appetit
- Kvalme
- Træthed eller svaghedsfølelse

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan medføre træthed eller vægtstigning
- Betændelseslignende tilstand (inflammation) i nerverne, som medfører følelsesløshed, svaghed, snurren eller brændende smerter i arme og ben, hovedpine, svimmelhed
- Betændelse i lungerne (pneumonitis) med hoste og vejrtrækningsbesvær; åndenød (dyspnø), hoste
- Diarre (vandig, løs eller blød afføring), mundsår og forkølelsessår (stomatitis), opkastning, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed
- Hududslæt, kløe
- Smerter i muskler, knogler og led
- Feber, væskeansamlinger (hævelse)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Bronkitis, infektioner i de øvre luftveje
- En sygdom, der forårsager inflammation i lymfeknuder eller forstørrede lymfeknuder (Kikuchi lymfadenitis)
- Allergisk reaktion forbundet med indgivelse af medicinen
- Binyrerne virker ikke, som de skal, betændelse i skjoldbruskkirtlen
- En sygdom, hvor musklerne bliver svage og hurtigere bliver trætte (myastenisk syndrom), beskadigelse af nerverne forskellige steder i kroppen, som kan medføre følelsesløshed eller påvirke bevægelsesapparatet
- Hurtig hjerterytme (puls)
- Inflammation i blodkarrene
- Væske i lungerne
- Betændelse i tarmene (colitis), sår på tyndtarmen
- Nældefeber (kløende, hævet udslæt)
- Inflammation i musklerne med smerter og stivhed
- Nyrebetændelse, nyresvigt

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger. Du må ikke forsøge at behandle dine symptomer med anden medicin.

Ændringer i prøveresultater

Nivolumab BMS kan medføre ændringer i resultaterne af de prøver, som lægen tager. Disse kan være:

- Nedsat mængde røde blodlegemer (som transporter ilt), hvide blodlegemer (som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner) eller blodplader (der hjælper blodet med at størkne)
- Unormale prøver for leverfunktionen (øget mængde af leverenzymerne aspartataminotransferase, alaninaminotransferase eller alkalisk fosfatase i blodet, øget indhold af bilirubin i blodet)
- Unormale prøver for nyrefunktionen (øget mængde kreatinin i blodet)
- Unormalt indhold af calcium, kalium, magnesium eller natrium i blodet
- Øget mængde af enzymet, der nedbryder fedtstoffer og af enzymet, der nedbryder stivelse.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til

Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nivolumab BMS indeholder:

- Aktivt stof: Nivolumab.
En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg nivolumab.
Et hætteglas indeholder enten 40 mg (i 4 ml) eller 100 mg (i 10 ml) nivolumab.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitratdihydrat, natriumchlorid (se afsnit 2 "Nivolumab BMS indeholder natrium"), mannitol (E421), diethylentriaminpentaeddikesyre, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Nivolumab BMS koncentrat til infusion, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde få lyse partikler.

Det fås i æsker med enten 1 hætteglas med 4 ml eller 1 hætteglas med 10 ml.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 371 67 50 21 85

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

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

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Klargøring og administration af Nivolumab BMS

Klargøring af lægemidlet skal foretages af uddannet personale i overensstemmelse med god praksis, især med henblik på aseptik.

Beregning af dosis

Den **ordinerede dosis** til patienten angives i mg/kg. Totaldosis beregnes på baggrund af den ordinerede dosis. Mere end 1 hætteglas Nivolumab BMS-koncentrat kan være nødvendigt for at kunne give patienten den totale dosis.

- Den **totale nivolumab dosis** i mg = patientens vægt i kg × den ordinerede dosis i mg/kg.
- **Volumen (ml) af Nivolumab BMS-koncentrat** til klargøring af dosis = den totale dosis i mg, divideret med 10 (styrken af Nivolumab BMS-koncentratet er 10 mg/ml).

Klargøring af infusion

Vær opmærksom på aseptisk håndtering, mens infusionen forberedes. Infusionen skal klargøres i LAF-bænk eller sikkerhedskabinet under hensyntagen til gældende forholdsregler for sikker håndtering af intravenøse lægemidler.

Nivolumab BMS kan gives som intravenøs administration enten:

- **ufortyndet**, efter overførsel til en infusionsbeholder ved brug af en passende steril sprøjte; eller
- **efter fortynding** til koncentrationer ned til 1 mg/ml. Den færdige koncentration i infusionsvæsken bør være fra 1 til 10 mg/ml. Til fortynding af Nivolumab BMS-koncentrat kan der anvendes enten:
 - natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske; eller
 - glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske.

TRIN 1

- Kontroller Nivolumab BMS-koncentratet for partikler eller misfarvning. Hætteglasset må ikke rystes. Nivolumab BMS-koncentrat er en klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske, der kan indeholde få lyse partikler.
- Udtag det nødvendige volumen Nivolumab BMS-koncentrat ved brug af en passende steril sprøjte.

TRIN 2

- Overfør koncentratet til en steril, tom glasflaske eller intravenøs beholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis det er relevant, udføres fortynding med det påkrævede volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske. Blandes forsigtigt ved at bevæge beholderen manuelt. Må ikke rystes.

Administration

Nivolumab BMS-infusion må ikke administreres som intravenøs bolus- eller push-injektion.

Nivolumab BMS-infusion administreres **intravenøst over en periode på 60 minutter**.

Nivolumab BMS-infusion må ikke infunderes samtidig med andre lægemidler i samme infusionsslange. Der skal anvendes en separat infusionsslange.

Der skal anvendes et infusionssæt og et sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende in-line filter (porrestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm).

Nivolumab BMS-infusionsvæske er kompatibel med:

- PVC-infusionssæt

- Polyolefin-beholdere
- Glasflasker
- PVC-infusionssæt
- In-line filtre af polyethersulfonmembraner med en porestørrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Efter administration af nivolumab gennemskyldes i.v. slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Uåbnet hætteglas

Nivolumab BMS skal **opbevares i køleskab** (2°C til 8°C). Hætteglassene skal opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Nivolumab BMS må ikke nedfryses.

Brug ikke Nivolumab BMS efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Nivolumab BMS-infusion

Administration af Nivolumab BMS-infusion skal være afsluttet inden for 24 timer efter klargøring. Hvis Nivolumab BMS ikke anvendes straks, kan den opbevares i køleskab (2°C-8°C) og beskyttet mod lys i op til 24 timer [højst 4 timer ud af de 24 timer ved stuetemperatur (20°C-25°C) og dagslys]. Anden opbevaringstid og andre opbevaringsforhold er på eget ansvar.

Bortskaffelse

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.