

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nivolumab BMS 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.

Yksi 4 ml:n injektioampulli sisältää 40 mg nivolumabia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg nivolumabia.

Nivolumabi on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,1 mmol (eli 2,5 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen neste, joka saattaa sisältää joitakin vaaleita hiukkasia. Liuoksen pH-arvo on noin 6,0 ja osmolaalisuus noin 340 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivolumab BMS on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen leyvepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Nivolumabihoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Suositeltu Nivolumab BMS -annos on 3 mg/kg laskimoon 60 minuutin kuluessa 2 viikon välein.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä.

Annoksen suurentamista tai pienentämistä ei suositella. Annosten siirtäminen myöhemmäksi tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden vuoksi. Taulukossa 1 on ohjeet hoidon lopettamiseen ja keskeyttämiseen. Kohdassa 4.4 on yksityiskohtaiset ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon.

Taulukko 1: Nivolumab BMS -hoidon suositellut muutokset

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Immuunivälitteinen keuhkotulehdus	Asteen 2 keuhkotulehdus	Keskeytä Nivolumab BMS -hoito, kunnes oireet häviävät, radiologisesti havaittavat poikkeavuudet paranevat ja kortikosteroidihoito on toteutettu.
	Asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus	Lopeta Nivolumab BMS -hoito pysyvästi
Immuunivälitteinen koliitti	Asteen 2 tai 3 ripuli tai koliitti	Keskeytä Nivolumab BMS -hoito, kunnes oireet häviävät ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu.
	Asteen 4 ripuli tai koliitti	Lopeta Nivolumab BMS -hoito pysyvästi
Immuunivälitteinen maksatulehdus	Asteen 2 nousu aspartaattiamiinotransferaasi- (ASAT), alaniini-aminotransferaasi- (ALAT) tai kokonaisbilirubiiniarvossa	Keskeytä Nivolumab BMS -hoito, kunnes laboratorioarvot palaavat ennalleen ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu.
	Asteen 3 tai 4 nousu ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvossa	Lopeta Nivolumab BMS -hoito pysyvästi
Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta	Asteen 2 tai 3 nousu kreatiniiniarvossa.	Keskeytä Nivolumab BMS -hoito, kunnes kreatiniiniarvo palaa ennalleen ja kortikosteroidihoito on toteutettu.
	Asteen 4 nousu kreatiniiniarvossa	Lopeta Nivolumab BMS -hoito pysyvästi.
Immuunivälitteiset endokrinopatiat	Oireiset endokrinopatiat (kuten kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, hypofysiitti, lisämunuaisten vajaatoiminta ja diabetes)	Keskeytä Nivolumab BMS -hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito (jos sitä tarvitaan akuutin tulehduksen oireisiin) on saatu valmiiksi. Nivolumab BMS -hoitoa pitää jatkaa yhdessä hormonikorvaushoidon ^a kanssa niin kauan kuin oireita on.
Immuunivälitteinen ihottuma	Asteen 3 ihottuma	Keskeytä annos siihen asti, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu.
	Asteen 4 ihottuma	Lopeta Nivolumab BMS -hoito pysyvästi

Huom.: Toksisuus on luokiteltu NCI-CTCAE-haittavaikutusluokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 mukaan.

^a. Suositukset hormonikorvaushoidosta ovat kappaleessa 4.4.

Nivolumab BMS -hoito pitää lopettaa kokonaan myös, jos asteen 2 tai 3 immuunivälitteiset haittavaikutukset jatkuvat hoidon muutoksista huolimatta (ks. kohta 4.4) tai kortikosteroidin vuorokausiannosta ei pystytä vähentämään 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa.

Potilaille, joita hoidetaan Nivolumab BMS –valmisteella on annettava potilaskortti ja kerrottava Nivolumab BMS -hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Nivolumab BMS:n turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (≥ 65 vuotta) (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista on niin vähän tutkimustietoa, ettei sen perusteella voi tehdä ryhmää koskevia johtopäätöksiä.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on niin vähän tutkimustietoa, ettei sen perusteella voi tehdä ryhmää koskevia johtopäätöksiä.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista on niin vähän tutkimustietoa, ettei sen perusteella voi tehdä näitä ryhmiä koskevia johtopäätöksiä. Nivolumab BMS:ää on annettava varoen potilaille, jotka sairastavat kohtalaista (kokonaisbilirubiini $> 1,5\text{--}3 \times$ normaalin yläraja [upper limit of normal, ULN] ja mikä ASAT-arvo tahansa) tai vaikeaa (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ ULN ja mikä ASAT-arvo tahansa) maksan vajaatoimintaa.

Antotapa

Nivolumab BMS on tarkoitettu annosteltavaksi laskimoon. Se annetaan infuusiona laskimoon 60 minuutin kuluessa. Infuusio annetaan steriilin, ei-pyrogeenisen, vähän proteiineja sitovan infuusiosuodattimen kautta, jonka huokoskoko on $0,2\text{--}1,2 \mu\text{m}$.

Nivolumab BMS:ää ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä boluksena.

Koko tarvittavan Nivolumab BMS -annoksen voi infusoida suoraan 10 mg/ml:n vahvuisena liuoksena tai laimentaa 1 mg/ml:aan asti joko 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n vahvuisella (5 %) glukoosi-injektioliuoksella.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelyyn ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nivolumabin käyttöön liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään 5 kuukauden ajan viimeisestä annoksesta), sillä haittavaikutus voi tulla missä vaiheessa nivolumabihoitoa hyvänsä tai vasta sen päätyttyä.

Epäiltyjen immuunivälitteisten haittavaikutusten varalta on tehtävä asiaankuuluva arvio etiologian varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella nivolumabihoito on keskeytettävä ja aloitettava hoito kortikosteroideilla. Jos haittavaikutuksen hoitoon käytetään kortikosteroideilla aikaansaattua immunosuppressiota, kortikosteroidiannoksen vähentäminen on aloitettava tilan alkaessa korjaantua, ja siihen on käytettävä vähintään kuukausi. Kortikosteroidihoidon liian nopea lopetus voi pahentaa haittavaikutusta. Muu immunosuppressiivinen lääke on syytä lisätä hoito-ohjelmaan, jos haittavaikutus pahenee tai ei parane kortikosteroidien käytöstä huolimatta. Nivolumabin käyttöä ei saa aloittaa uudelleen potilaan saadessa immunosuppressiivisia annoksia kortikosteroideja tai muuta immunosuppressiivista lääkettä. Immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille on annettava profylaktista antibioottihoitoa opportunististen infektioiden ehkäisemiseksi. Nivolumabi on lopetettava pysyvästi minkä tahansa vaikean immuunivälitteisen haittavaikutuksen takia, joka palaa ja minkä tahansa hengenvaarallisen immuunivälitteisen haittavaikutuksen takia.

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Nivolumabihoiton yhteydessä on todettu vaikeaa keuhkotulehdusta tai interstitiaalista keuhkosairautta, joka on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava keuhkotulehduksen löydösten ja oireiden varalta. Näitä ovat esimerkiksi radiologiset muutokset (kuten fokaaliset mattalasimuutokset, läiskikkäiset infiltraatit), hengenahdistus ja hypoksia. Infektioihin ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus, nivolumabihoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 2–4 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 (oireinen) keuhkotulehdus, nivolumabihoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Oireiden lievittyä nivolumabin käyttöä voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannos on suurennettava tasolle, joka vastaa 2–4 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia ja nivolumabin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen koliitti

Nivolumabihoiton yhteydessä on todettu vaikeaa ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ripulin ja koliitin oireiden varalta, joita ovat esimerkiksi vatsakipu ja veriset tai limaiset ulosteet. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 4 ripuli tai koliitti, nivolumabihoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, nivolumabihoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Oireiden lievittyä nivolumabin käyttöä voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, nivolumabin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Jos potilaalla on asteen 2 ripuli tai koliitti, nivolumabihoito on keskeytettävä. Jos ripuli tai koliitti jatkuu, se on hoidettava antamalla kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Oireiden lievittyä nivolumabin käyttöä voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia ja nivolumabin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Nivolumabihoiton yhteydessä on todettu vaikeaa maksatulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava maksatulehduksen merkkien ja oireiden, kuten transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousun, varalta. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu, nivolumabihoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu, nivolumabin käyttö on keskeytettävä. Jos nämä laboratorioarvot ovat jatkuvasti koholla, potilaalle on annettava kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia. Oireiden lievittyä nivolumabin käyttöä voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia ja nivolumabin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus tai munuaisten vajaatoiminta

Nivolumabihoiton yhteydessä on todettu vaikeaa munuaistulehdusta tai munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistulehduksen ja munuaisten toimintahäiriön löydösten ja oireiden varalta. Useimpien potilaiden seerumin kreatiniiniarvo suurenee ilman oireita. Sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 4 seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, nivolumabihoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, nivolumabihoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia. Oireiden lievittyä nivolumabin käyttöä voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannos on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia ja nivolumabin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteiset endokrinopatiat

Nivolumabihoiton yhteydessä on todettu vaikeita endokrinopatioita, mukaan lukien kilpirauhasen vajaatoiminta ja liikatoiminta, lisämunuaisten vajaatoiminta, aivolisäkkeen tulehdus, diabetes ja diabeettinen ketoasidoosi.

Potilaita on tarkkailtava endokrinopatioiden kliinisten oireiden ja löydösten sekä kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta (hoidon alussa, jaksottain hoidon aikana ja kliinisen arvioinnin pohjalta). Potilailla saattaa esiintyä väsymystä, päänsärkyä, mielialamuutoksia, vatsakipuja, epätavallista vatsantoimintaa ja matalaa verenpainetta tai epäspesifisiä oireita, jotka voivat muistuttaa muista syistä, kuten aivojen etäpesäkkeestä tai taustasairaudesta, aiheutuvia oireita. Jos vaihtoehtoisia syitä ei ole tunnistettu, endokrinopatioiden oireet ja löydökset on katsottava immuunivälitteiseksi.

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita, nivolumabihoito on keskeytettävä ja korvaushoito kilpirauhashormonilla aloitettava tarpeen mukaan. Jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminnan oireita, nivolumabihoito on keskeytettävä ja metimatsolin käyttö aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia kilpirauhashulehdusta. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita, nivolumabihoito on keskeytettävä ja fysiologinen kortikosteroidikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Lisämunuaisten toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että kortikosteroidikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on aivolisäkkeen tulehdusoireita, nivolumabihoito on keskeytettävä ja hormonikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk

metyyliprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia aivolisäkkeen tulehdusta. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Aivolisäkkeen ja aivolisäkehormonin toimintaa on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on diabeteksen oireita, nivolumabihoito on keskeytettävä ja insuliinikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Verensokeria on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että insuliinikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Immuunivälitteinen ihottuma

Nivolumabihoidon yhteydessä on todettu vaikeaa ihottumaa, joka voi olla immuunivälitteistä (ks. kohta 4.8). Nivolumabi on keskeytettävä asteen 3 ihottuman vuoksi ja lopetettava pysyvästi asteen 4 ihottuman vuoksi. Vaikea ihottuma on hoidettava suurilla annoksilla kortisonia 1–2 mg/kg/vrk prednisolonia vastaavina annoksina.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa nivolumabihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin ollut vaikeita hengenvaarallisia haittavaikutuksia iholla hoidettaessa toisella immunostimulatorisella syöpälääkkeellä.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on raportoitu alle 1 %:lla nivolumabihoitoa saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa eri annoksilla ja eri kasvaintyyeissä: haimatulehdus, suonikalvoston tulehdus, demyelinaatio, autoimmuuni neuropatia (mukaan lukien kasvojen ja loitontajahermon halvaus), Guillain Barrén syndrooma, aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta ja myasteeninen oireyhtymä.

Immuunivälitteistä haittavaikutusta epäiltäessä potilaan tila on arvioitava riittävän tarkasti, jotta pystytään vahvistamaan haittavaikutuksen etiologia tai sulkemaan pois muut syyt. Jos haittavaikutus on vaikea, nivolumabihoito on keskeytettävä ja on annettava kortikosteroideja. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Nivolumabin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla esiintyy toistuva, vaikea immuunivälitteinen haittavaikutus tai hengenvaarallinen immuunivälitteinen haittavaikutus.

Infuusioreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu vakavia infuusioreaktiota (ks. kohta 4.8). Vakavan infuusioreaktion tapauksessa tulee nivolumabi-infuusio keskeyttää ja potilaalle tulee antaa asianmukaista lääkehoitoa. Nivolumabia voidaan antaa tarkan seurannan alaisena potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen infuusioreaktio.

Eritysisryhmät

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivinen aivometastaasi tai autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus, sekä potilaat jotka olivat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen tutkimukseen ottamista, suljettiin pois kliinisistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevista tutkimuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Riittämättömän tutkimustiedon vuoksi, nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille tarkan yksilöllisen riski-hyötyarvion jälkeen.

Vähänatriumista ruokavaliota noudattavat potilaat

Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 0,1 mmol (eli 2,5 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

Potilaskortti

Kaikkien Nivolumab BMS -valmistetta määrävien lääkäreiden on perehdyttävä lääkärin tiedotus- ja hoito-ohjeisiin. Lääkettä määrävän lääkärin on keskusteltava Nivolumab BMS -hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaalle toimitetaan potilaskortti jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nivolumabi on humaanin monoklonaalinen vasta-aine joten sen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Koska monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 (CYP) entsyymien eivätkä muiden lääkeaineita metaboloivien entsyymien vaikutuksesta, muiden samaan aikaan käytettyjen lääkevalmisteiden näitä entsyymejä estävien tai indusoivien vaikutusten ei odoteta vaikuttavan nivolumabin farmakokinetiikkaan.

Muut yhteisvaikutukset

Systeeminen immunosuppressio

Systeemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä ennen nivolumabihoidon aloitusta on vältettävä, koska ne saattaisivat vaikuttaa nivolumabin farmakodynamiikkaan. Systeemisiä kortikosteroideja ja muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voi kuitenkin käyttää nivolumabihoidon alettua immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon. Alustavat tulokset osoittavat, että systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö nivolumabihoidon alettua ei näytä estävän nivolumabin aikaansaamaa vastetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nivolumabin käytöstä raskaana olevilla ei ole tietoa. Eläinkokeissa on todettu alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG4:n tiedetään läpäisevän veri-istukkaesteen, ja nivolumabi on IgG4-luokan vasta-aine. Siksi nivolumabi voi potentiaalisesti siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Nivolumabia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka saattaisivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi siinä tapauksessa, että kliininen hyöty on merkittävämpi kuin mahdollinen riski.

Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisimmästä Nivolumab BMS-annoksesta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nivolumabi ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkevalmisteet, kuten antibiootit, voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko nivolumabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle ja hoidosta äidille koituva hyöty.

Hedelmällisyys

Nivolumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Siksi sen vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa perusteella nivolumabi tuskin vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska haittavaikutukset, kuten uupumus, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8), potilaita on kehoitettava varovaisuuteen ajamisessa ja koneiden käytössä, kunnes he ovat varmoja, ettei nivolumabilla ole heihin haitallista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Nivolumabin käyttöön liittyvät useimmiten immuunivälitteiset haittavaikutukset. Useimmat tällaisista vaikeistakin vaikutuksista korjaantuivat sopivan lääkehoidon aloittamisen tai nivolumabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. ”Valittujen haittavaikutusten kuvaus” jäljempänä).

Kun tiedot kahdesta levyepiteeli NSCLC-tutkimuksesta (CA209017 ja CA209063) yhdistettiin, yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 10\%$) olivat uupumus (33 %), ruokahalun väheneminen (15 %) ja pahoinvointi (12 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia (asteen 1 tai 2).

Tiivistelmä haittavaikutuksista taulukkona

Taulukossa 2 on lueteltu haittavaikutukset, jotka todettiin yhdistettäessä CA209017- ja CA209063 - tutkimusten tiedot ($n = 248$). Haittavaikutukset on jaettu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysryhmässä vakavimmasta lähtien.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Taulukko 2: Haittavaikutukset levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 3 mg/kg nivolumabia (CA209017 ja CA209063)

Infektiot	
Melko harvinainen	keuhkoputkentulehdus, ylähengitystieinfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinainen	histosyyttinen nekrotisoiva lymfadeniitti (Kikuchin lymfadeniitti)
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	anafylaktinen reaktio, yliherkkyys, infuusioon liittyvä reaktio
Umpieritys	
Yleinen	kilpirauhasen vajaatoiminta
Melko harvinainen	lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhastulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahalun väheneminen
Hermosto	
Yleinen	perifeerinen neuropatia, päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinainen	myasteeninen oireyhtymä, polyneuropatia
Sydän	
Melko harvinainen	sydämen tiheälyöntisyys
Verisuonisto	
Melko harvinainen	verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	keuhkotulehdus, hengenahdistus, yskä
Melko harvinainen	keuhkoinfiltraatio
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi
Yleinen	ripuli, suutulehdus, oksentelu, vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen
Melko harvinainen	paksusuolitulehdus, pohjukaissuolen haavauma
Iho ja ihonalaiset kudokset	
Yleinen	ihottuma, kutina
Melko harvinainen	nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	muskuloskeetaalinen kipu, ^a nivelkipu
Melko harvinainen	polymyalgia rheumatica (monilihaskipu)
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus
Yleinen	kuume, turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	lisääntynyt ASAT, ^b lisääntynyt ALAT, ^b lisääntynyt alkaliinifosfataasi, ^b lisääntynyt kreatiniini, ^b vähentyneet lymfosyytit, ^b vähentyneet verihiutaleet, ^b vähentynyt hemoglobiini, ^b hyperkalsemia, ^b hypokalsemia, ^b hyperkalemia, ^b hypokalemia, ^b hypermagnesemia, ^b hyponatremia ^b
Yleinen	lisääntynyt kokonaisbilirubiini, ^b vähentynyt absoluuttinen neutrofiilien määrä, ^b veren magnesiumrunsas, ^b veren natriumrunsas ^b
Melko harvinainen	lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi

^a Muskuloskeetaalinen kipu on termi, joka kattaa selkävivun, luukivun, muskuloskeetaalisen rintakivun, muskuloskeetaaliset vaivat, lihaskivun, niskakivun, raajakivun, leukakivun ja selkärankakivun.

^b Yleisyys laskettiin sen mukaan, kuinka suurella osalla potilaista laboratorioarvo huononi lähtötasolta. Katso jäljempää ”Valittujen haittavaikutusten kuvaus, poikkeavat laboratorioarvot”.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia koskevat tiedot perustuvat potilaisiin, jotka saivat 3 mg/kg nivolumabia kahdessa NSCLC-tutkimuksessa (CA209017 ja CA209063, ks. kohta 5.1). Kohdassa 4.4 on haittavaikutusten hoito-ohjeet.

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa keuhkotulehduksen ilmaantuvuus, interstitiaalinen keuhkosairaus mukaan luettuna, oli 5,2 % (13/248). Asteen 2 tapauksia ilmoitettiin 2,8 prosentilla (7/248) ja asteen 3 tapauksia ilmoitettiin 1,6 prosentilla (4/248) potilaista. Näistä tutkimuksista ei raportoitu yhtään asteen 4 tai 5 tapausta. Vaiheen 1 tutkimuksessa MDX1106-03 keuhkotulehdus, mukaan luettuna yhdellä potilaalla todettu vaikeusasteen 4 tapaus, ilmoitettiin olleen 3:lla 37:sta (8,1 %) ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavasta potilaasta, jotka saivat 3 mg/kg nivolumabia.

Oireiden ilmenemisajan mediaani oli 11,6 viikkoa (vaihteluväli 2,6–85,1). Yksitoista potilasta sai suuria kortikosteroidiannoksia (jotka vastasivat vähintään 40 mg:aa prednisonia) mediaani aloitusannoksella 1,1 mg/kg (vaihteluväli 0,5–4,0). Hoitoajan mediaani oli 4,3 viikkoa (vaihteluväli 0,6–13,1). Kahdeksalta potilaalta, mukaan luettuna neljä potilasta, joilla oli asteen 3 muutos, nivolumabihoito piti lopettaa pysyvästi keuhkotulehduksen takia. Haittavaikutus korjaantui kaikilla 13 potilaalla, ja korjaantumisajan mediaani oli 3,9 viikkoa (vaihteluväli 0,6–13,4).

Immuunivälitteinen koliitti

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa ripulin tai koliitin ilmaantuvuus oli 9,3 % (23/248). 2 prosentilla potilaista (5/248) oli asteen 2 ja 1,6 prosentilla potilaista (4/248) oli asteen 3 ripuli tai koliitti. Näistä tutkimuksista ei raportoitu yhtään asteen 4 tai 5 tapausta.

Oireiden ilmenemisajan mediaani oli 5,6 viikkoa (vaihteluväli 0,1–91,0). Kolme potilasta, mukaan luettuna kaksi potilasta, joilla oli asteen 3 haittavaikutus, sai suuria kortikosteroidiannoksia (jotka vastasivat vähintään 40 mg:aa prednisonia) mediaani aloitusannoksella 0,6 mg/kg (vaihteluväli 0,4–1,3). Hoitoajan mediaani oli 2,0 viikkoa (vaihteluväli 1,4–14,1). Yhdellä potilaalla, jolla oli asteen 3 ripuli, nivolumabihoito piti lopettaa pysyvästi. Haittavaikutus parani 19 potilaalla (83 %). Korjaantumisajan mediaani oli 2,0 viikkoa (vaihteluväli 0,1–31,0).

Immuunivälitteinen maksatulehdus

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa 1,2 prosentilla potilaista (3/248) saatiin poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeista. Asteen 2 tapauksia raportoitiin 0,4 prosentilla (1/248) potilaista. Yhtään asteen 3–5 tapausta ei näistä tutkimuksista raportoitu.

Oireiden ilmenemisajan mediaani oli 25,1 viikkoa (vaihteluväli 4,1–31,1). Yksikään näistä potilaista ei saanut suuria kortikosteroidiannoksia. Yhdellä potilaalla, jolla oli asteen 2 transaminaasitason nousu, nivolumabihoito piti lopettaa pysyvästi. Haittavaikutus parani 2 potilaalla (67 %). Korjaantumisajan mediaani oli 4,1 viikkoa (vaihteluväli 2,9–22,3⁺), ⁺ tarkoittaa tarkastettua havaintoa.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa munuaistulehduksen tai munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 3,2 % (8/248). Asteen 2 tapauksia raportoitiin 1,2 prosentilla (3/248) ja asteen 3 tapauksia raportoitiin 0,4 prosentilla (1/248) potilaista. Tutkimuksista ei raportoitu yhtään asteen 4 tai 5 munuaistulehdus- tai munuaisten vajaatoimintatapausta.

Oireiden ilmenemisajan mediaani oli 10,5 viikkoa (vaihteluväli 2,1–27,0). Kaksi potilasta, mukaan luettuna yksi potilas, joilla oli asteen 3 haittavaikutus (tubulointerstitiaalinen nefriitti), sai suuria kortikosteroidiannoksia (jotka vastasivat vähintään 40 mg:aa prednisonia) mediaani aloitusannoksella 0,8 mg/kg (vaihteluväli 0,5–1,2). Hoitoajan mediaani oli 5,3 viikkoa (vaihteluväli 0,9–9,7). Haittavaikutus korjaantui 5 potilaalla (71 %), mukaan luettuna potilas, jolla oli asteen 3 haittavaikutus, ja korjaantumisajan mediaani oli 5,9 viikkoa (vaihteluväli 0,7–37,6⁺), ⁺ tarkoittaa tarkastettua havaintoa.

Immuunivälitteiset endokrinopatiat

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa kilpirauhasen toimintahäiriöiden, kuten kilpirauhasen vajaatoiminnan ja kilpirauhas-tulehduksen, ilmaantuvuus oli 4,4 % (11/248). Asteen 2 tapauksia raportoitiin 3,6 prosentilla (9/248) potilaista. Asteen 3-5 kilpirauhasen häiriöitä ei raportoitu. Lisämunuaisten vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 0,4 % (1/248, aste 3). Näissä tutkimuksissa ei raportoitu aivolisäkkeen tulehdusta, diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia.

Näiden endokrinopatioiden oireiden ilmenemisajan mediaani oli 17,8 viikkoa (vaihteluväli 6,1–33,1). Kolme potilasta, mukaan luettuna yksi potilas, joilla oli asteen 3 lisämunuaisten vajaatoiminta, sai suuria kortikosteroidiannoksia (jotka vastasivat vähintään 40 mg:aa prednisonia) mediaani aloitusannoksella 1,1 mg/kg (vaihteluväli 0,5–1,3) 2,7 viikon ajan (vaihteluväli 0,6–4,6). Potilaalla, jolla oli asteen 3 haittavaikutus, nivolumabihoito piti lopettaa pysyvästi. Haittavaikutus korjaantui 6 potilaalla (50 %), ja korjaantumisaajan mediaani oli 20,6 viikkoa (0,4–47,6⁺), ⁺ tarkoittaa tarkistettua havaintoa.

Immuunivälitteinen ihottuma

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa ihottuman ilmaantuvuus oli 12,1 % (30/248). Asteen 2 tapauksia raportoitiin 1,6 prosentilla (4/248) ja asteen 3 tapauksia 0,8 prosentilla (2/248) potilaista. Asteen 4 ja 5 ihottumaa ei raportoitu näissä tutkimuksissa.

Oireiden ilmenemisajan mediaani oli 8,1 viikkoa (vaihteluväli 0,3–51,9). Kukaan potilaista ei saanut suuria kortikosteroidiannoksia. Kaksi potilasta (yhellä asteen 2 ihottuma ja yhdellä asteen 3 ihottuma) joutui lopettamaan nivolumabihoiton pysyvästi. Haittavaikutus korjaantui 24 potilaalla (83 %), mukaan lukien 2 potilasta, joilla oli asteen 3 ihottuma. Korjaantumisaajan mediaani oli 5,7 viikkoa (vaihteluväli 0,1–46,9⁺), ⁺ tarkoittaa tarkistettua havaintoa.

Infuusioreaktiot

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa yliherkyys-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 1,6 % (4/248). Asteen 3 anafylaktinen reaktio ja asteen 4 yliherkyys raportoitiin kumpikin yhdellä potilaalla; kummassakin tapauksessa hoito keskeytettiin, ja haittavaikutus korjaantui hoidolla.

Poikkeavat laboratorioarvot

CA209017- ja CA209063-tutkimuksissa niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: vähentyneet lymfosyytit 13,2 %, hyponatremia 9 %, hyperkalsemia ja hyperkalemia 2,9 %, vähentynyt hemoglobiini (kaikki astetta 3) 2,5 %, hypokalemia 2,0 %, vähentynyt neutrofiilien määrä 1,6 %, hypomagnesemia 1,3 %, hypokalsemia 1,2 %, lisääntynyt kokonaisbilirubiini 0,8 %, lisääntynyt ASAT 0,4 %, vähentyneet verihiutaleet 0,4 %, hypermagnesemia 0,4 % ja hypernatremia 0,4 %. Lisääntyneen ALAT-arvon, lisääntyneen alkaliinifosfataasitason ja lisääntyneen kreatiniinitason kohdalla ei todettu huonontumista asteelle 3 tai 4.

CA209017-tutkimuksessa hyperkalsemiaa raportoitiin enemmän nivolumabi-ryhmässä (31/130, 24 %) kuin dosetakseli-ryhmässä (9/124, 7 %). Tarkkaa syytä ei tiedetä. Vaikka hyperparatyreoosia ei raportoitu CA209017-tutkimuksessa, immuunivälitteinen hyperparatyreoosi kannattaa ottaa huomioon erityisesti liittyen hypofosfatemiaan (tässä tutkimuksessa raportoitu kuudella hyperkalsemiapotilaalla).

Immunogeenisuus

Kuten mikä tahansa lääkkeenä käytetty proteiini, nivolumabi voi saada aikaan immuunivasteen. Niistä 497 potilaasta, joille annettiin 3 mg/kg nivolumabia joka toinen viikko ja joilla lääkevasta-aineet pystyttiin arvioimaan, 51 (10,3 %) oli ECL-määrittäminen (electrochemiluminescence) mukaan positiivisia hoidosta johtuvien lääkevasta-aineiden suhteen. Vain 4 potilaan (0,8 %) tuloksen katsottiin olleen jatkuvasti positiivinen. Neutraaloivia vasta-aineita todettiin vain 5 positiivisessa lääkevasta-ainenäytteessä (1,0 % kaikista). Mitään merkkiä farmakokineettisen profiilin muutoksesta tai lääkevasta-aineen kehittymiseen liittyvää toksisuusprofiilia ei todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Yliannostuksen sattuessa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja heille on aloitettava tarvittava oireenmukainen hoito välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, monoklonaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC17.

Vaikutusmekanismi

Nivolumabi on humaaninen monoklonaalinen immunoglobuliini G4 (IgG4) -vasta-aine (HuMAb), joka sitoutuu PD-1-reseptoriin (PD-1 = programmed death-1) ja estää sen interaktion PD-L1:n ja PD-L2:n kanssa. PD-1-reseptori on negatiivinen T-solujen aktiivisuuden säätelijä, jonka on todettu olevan osallisena T-soluvälitteisessä immuunivasteessa. PD-1:n sitoutuminen ligandeihin PD-L1 ja PD-L2, joita antigeenejä esittelevät solut ja kasvaimet tai muut niiden mikroympäristön solut voivat ilmentää, johtaa T-solujen proliferaation ja sytokiiniereityksen estymiseen. Nivolumabi tehostaa T-soluvasteita, myös kasvaimia vastaan, estämällä PD-1:n sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin. Synteettisissä hiirimalleissa PD-1-aktiivisuuden salpaaminen vähensi kasvainten kasvua.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu 3. vaiheen tutkimus, vertailu dosetakseliin (CA209017)

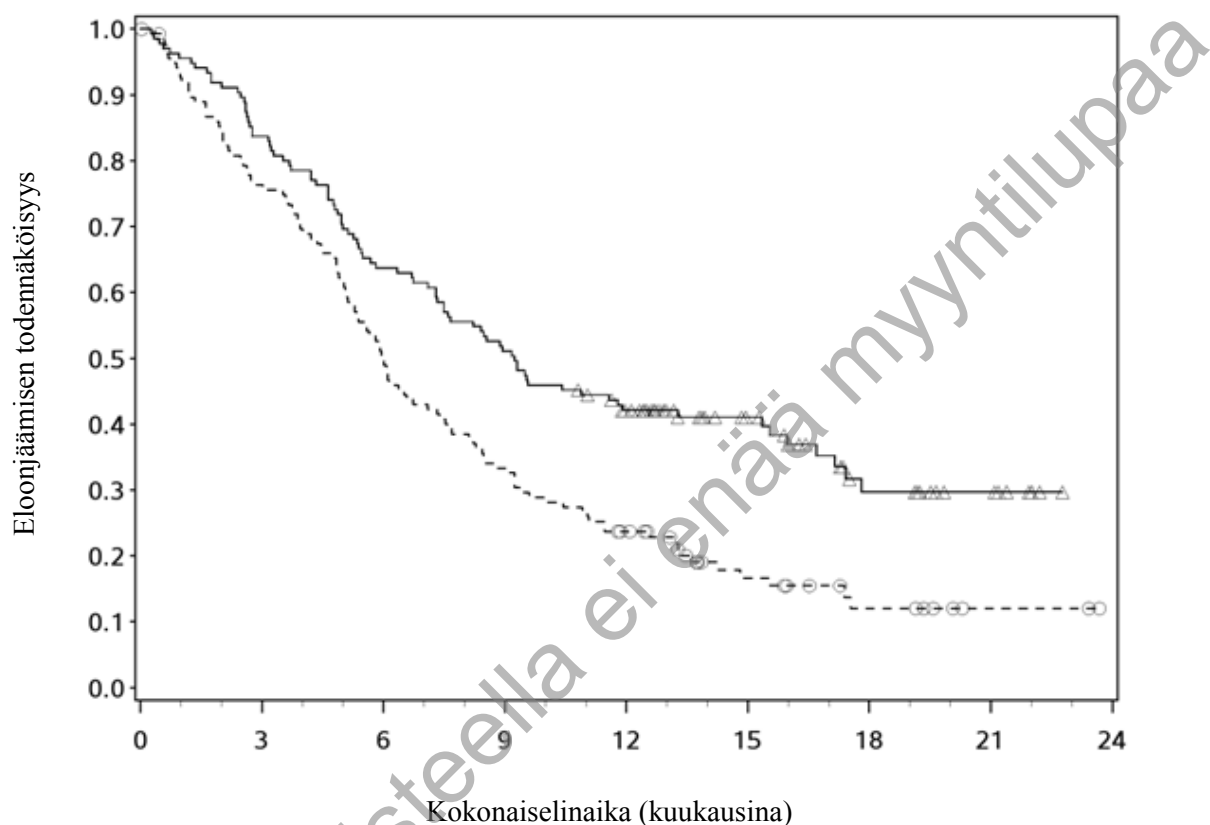
Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta ainoana hoitona edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen levyepiteeliperäisen keuhkosyövän hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (CA209017). Tutkimuksessa oli mukana potilaita (18 vuotta täyttäneitä) joiden sairaus oli edennyt yhden aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen ja ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykystatuksen pisteet oli 0 tai 1. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Niitä potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus tai hoitamattomia aivometastaaseja ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaat, joiden aivometastaaseja oli hoidettu, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen jos neurologinen tila oli palautunut lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa, ja jos kortikosteroidihoito oli joko lopetettu, tai he saivat muuttumattomia tai pieneneviä annoksia, jotka vastasivat alle 10 mg:aa prednisonia päivässä.

Kaikkiaan 272 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia, 3 mg/kg (n = 135) annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko, tai dosetakselia (n = 137), 75 mg/m² joka kolmas viikko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.1 mukaan 9 viikon kuluttua satunnaistamisesta, ja sen jälkeen joka 6. viikko. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kokonaiselinaika (OS). Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima kokonaisvaste (objective response rate, ORR) ja etenemisvapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Lisäksi arvioitiin oireiden paranemista keuhkosyövän oireasteikon (Lung Cancer Symptom Score, LCSS) keskimääräisen oiretaakkaindeksin avulla sekä yleistä terveydentilaa EQ-5D visuaalisen analogisen asteikon (EQ-VAS) avulla.

Lähtötason ominaisuudet näissä kahdessa ryhmässä oli tasapainotettu. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli 39-85); 44 % oli iältään ≥ 65 vuotta ja 11 % ≥ 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (93 %) ja miehiä (76 %). 31 prosentilla oli etenevä sairaus tutkimushoitoa edeltäneen viimeisimmän hoidon parhaan vasteen mukaan raportoituna, ja 45 % sai nivolumabia 3 kuukauden kuluessa tutkimusta edeltäneen viimeisimmän hoidon päättymisestä. Lähtötason ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) –suorituskykyluokka oli 0 (24 %) tai 1 (76 %).

Kokonaiselinajan Kaplan-Meier-kuvaajat esitetään Kuvassa 1.

Kuva 1: Kokonaiselinajan Kaplan-Meier-kuvaajat (CA209017)



Riskipotilaiden lukumäärä

Nivolumabi 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Dosetakseli

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumabi 3 mg/kg (tapahtumia 86/135), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 9,23 (7,33-13,27)

--○-- Dosetakseli (tapahtumia 113/137), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 6,01 (5,13-7,33)

Havaitut kokonaiselinajassa saavutetut hyödyt osoitettiin johdonmukaisesti kaikissa potilasalaryhmissä. Elinajan hyödyt havaittiin riippumatta siitä oliko potilailla kasvaimia, jotka oli määriteltty PD-L1-negatiivisiksi tai PD-L1-positiivisiksi (tuumorikalvoilmentymisen cut off –tasoilla 1 %, 5 % ja 10 %) Kuitenkaan, tämän biomarkkerin (PD-L1-ilmentymä) roolia ei ole täysin selvennetty.

CA209017-tutkimuksessa oli rajallinen määrä ≥ 75 -vuotiaita potilaita (11 nivolumabiryhmässä ja 18 dosetakseliryhmässä). Nivolumabi vaikutti lukumääräisesti vähemmän kokonaiselinaikaan (riskisuhde 1,85; 95 %:n luottamusväli: 0,76, 4,51), etenemisvapaaseen elinaikaan (riskisuhde 1,76; 95 %:n luottamusväli: 0,77, 4,05) ja vahvistettuun kokonaisvasteeseen (9,1 % vs. 16,7 %). Pienen otoskoon vuoksi näistä tiedoista ei voida tehdä lopullista johtopäätöstä.

Tulokset tehosta näkyvät taulukossa 3.

Taulukko 3: Tulokset lääkeaineen tehosta (CA209017)

	nivolumabi (n = 135)	dosetakseli (n = 137)
Kokonaiselinaika		
Tapahtumia	86 (63,7)	113 (82,5)
Riskisuhde		0,59
96,85 %:n luottamusväli		0,43, 0,81)
p-arvo		0,0002
Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Aste (95 %:n luottamusväli)		
12 kuukauden kohdalla	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Vahvistettu kokonaisvaste	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
(95 %:n luottamusväli)	(13,6-27,7)	(4,6-14,8)
Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)		2.64 (1,27-5,49)
p-arvo		0,0083
Täydellinen vaste (CR)	1 (0,7 %)	0
Osittainen vaste (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabiili tauti (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Vasteen keston mediaani		
Kuukausina (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,9–20,5 ⁺)	8.4 (1,4 ⁺ –15,2 ⁺)
Vasteen saavuttamisajan mediaani		
Kuukausina (vaihteluväli)	2,2 (1,6–11,8)	2.1 (1,8–9,5)
Etenemisvapaa elinaika		
Tapahtumia	105 (77,8)	122 (89,1)
Riskisuhde		0,62
95 %:n luottamusväli		(0,47, 0,81)
p-arvo		< 0,0004
Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Aste (95 %:n luottamusväli)		
12 kuukauden kohdalla	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

LCSS-asteikolla mitattu sairauteen liittyvien oireiden paraneminen oli samaa luokkaa nivolumabiryhmässä (18,5 %) ja dosetakseliryhmässä (21,2 %). Keskimääräinen EQ-VAS nousi ajan myötä molemmissa ryhmissä, mikä osoittaa, että hoitoa jatkaneiden potilaiden kokonaisterveydentila oli parempi.

Yhden hoitohaaran 2. vaiheen tutkimus (CA209063)

CA209063-tutkimus oli yksihaarainen avoin tutkimus 117:llä potilaalla joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoinut ei-pienisolainen levyepiteelikeuhkosyöpä kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen; muutoin kelpoisuusehdot olivat samat kuin tutkimuksessa CA209017. Nivolumabi 3 mg/kg –annoksen kokonaisvaste oli 14,5 % (95 %:n luottamusväli: 8,7-22,2 %), kokonaiselinajan mediaani 8,21 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,05-10,9 kuukautta), ja etenemisvapaan elinajan mediaani 1,87 kuukautta (95 %:n luottamusväli 1,77-3,15 kuukautta). Etenemisvapaa elinaika mitattiin RECIST 1.1 –kriteerien perusteella. Arvioitu yhden vuoden eloonjäämisaste oli 41 %.

Turvallisuus ja tehokkuus iäkkäillä potilailla

Kaikkiaan iäkkäiden (≥ 65 vuotta) ja nuorempien (< 65 vuotta) potilaiden välillä ei raportoitu olleen turvallisuus- eikä tehokkuuseroja. Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista on niin vähän tietoa, ettei sen perusteella voi tehdä ryhmää koskevia johtopäätöksiä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset nivolumabin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien pahanlaatuisten kiinteitten kasvaimien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Nivolumabin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 0,1–10 mg/kg. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella nivolumabin puhdistuman geometrinen keskiarvo oli 9,5 ml/h, terminaalinen puoliintumisaika 26,7 vuorokautta ja keskimääräinen altistuminen vakaassa tilassa annoksella 3 mg/kg joka toinen viikko 75,3 mikrog/ml.

Nivolumabin puhdistuma suureni painon lisääntyessä. Painon mukaan normalisoitu annostus sai aikaan suunnilleen samansuuruisen pienimmän vakaan tilan pitoisuuden hyvin monenpainoisilla (34–162 kg) ihmisillä.

Nivolumabin aineenvaihduntareittiä ei ole selvitetty. Nivolumabin odotetaan hajoavan kataboliareittien kautta pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi samaan tapaan kuin endogeeninen IgG.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, sukupuoli, rotu, kasvaintyyppi, kasvaimen koko tai maksan vajaatoiminta eivät näytä vaikuttavan nivolumabin puhdistumaan. Vaikka ECOG-luokka, lähtötason glomerulusten suodattumisnopeus (GFR), albumiini, paino ja lievä maksan vajaatoiminta vaikuttivat nivolumabin puhdistumaan, vaikutus ei ollut kliinisesti merkittävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta nivolumabin puhdistumaan potilailla, joilla oli lievä ($\text{GFR} < 90 \text{ ja } \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 379$), kohtalainen ($\text{GFR} < 60 \text{ ja } \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 179$) tai vaikea ($\text{GFR} < 30 \text{ ja } \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 2$) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 342$). Nivolumabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian rajalliset johtopäätösten tekemiseksi tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta nivolumabin puhdistumaan potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (National Cancer Instituten maksan vajaatoiminnan kriteerien mukaisesti kokonaisbilirubiini $1,0\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ tai ASAT $> \text{ULN}$; $n = 92$), potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali (kokonaisbilirubiini ja ASAT $\leq \text{ULN}$; $n = 804$). Nivolumabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden maksa toimi normaalisti. Nivolumabin käyttöä kohtalaista (kokonaisbilirubiini $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini $> 3 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT-arvo) hoidossa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirimalleissa PD-L1-signaloinnin estämisen on todettu vähentävän toleranssia sikiötä kohtaan ja siten lisäävän sikiökuolemia. Nivolumabin vaikutusta pre- ja postnataaliseen kehitykseen arvioitiin apinoilla, joille annettiin nivolumabia 2 kertaa viikossa organogeneesin alusta ensimmäisellä raskauskolmanneksella synnytykseen asti. Apinoiden saama pitoisuusaltistus oli 8 tai 35 kertaa suurempi kuin on todettu käytettäessä kliinisesti 3 mg/kg nivolumabia (AUC-arvon perusteella). Annoksen suuruudesta riippuvaa sikiökuolemien lisääntymistä sekä vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä havaittiin kolmannesta raskauskolmanneksesta lähtien.

Muut nivolumabihoitoa saaneiden naarasapinoiden jälkeläiset säilyivät hengissä suunniteltuun keskeytykseen saakka ilman hoitoon liittyviä kliinisiä merkkejä, normaalin kehityksen muutoksia, vaikutuksia elinten painoon, makro- tai mikroskooppisia patologisia muutoksia. Tulokset olivat kasvuindeksien sekä teratogeenisten, neurobehavoraalisten, immunologisten ja kliinispatologisten parametrien perusteella koko 6 kuukauden postnataalivaiheen ajan vastaavat kuin verrokkiryhmässä. Vaikutusmekanismin perusteella sikiön altistuminen nivolumabille voi kuitenkin lisätä immuunivälitteisten sairauksien tai normaalin immuunivasteen muutosten riskiä, ja PD-1-poistogeenisillä hiirillä on raportoitu esiintyneen immuunivälitteisiä sairauksia.

Nivolumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraattidihydraatti
Natriumkloridi
Mannitoli (E421)
Pentetiinihappo (dietyleenitriamiinipentaetikkahappo)
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Nivolumab BMS:ää ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita lääkevalmisteita.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
2 vuotta.

Avaamisen jälkeen
Mikrobiologiselta kannalta avattu lääkevalmiste pitää infusoida tai laimentaa ja infusoida välittömästi.

Infuusion valmistamisen jälkeen:

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi.
Ellei liuosta käytetä heti, kemiallinen ja fysikaalinen Nivolumab BMS:n säilyvyys on osoitettu 2 °C–8 °C:n lämpötilassa 24 tuntia valolta suojassa ja korkeintaan 4 tuntia 20 °C–25 °C:n lämpötilassa huonevalaistuksessa (tämä 4 tunnin jakso näistä 24 tunnista pitää sisältyä valmisteiden annostelujaksoon).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistetun infuusion säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4 ml konsentraattia 10 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päälystettyä butyylikumia) ja tummansininen irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia). Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

10 ml konsentraattia 10 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päälystettyä butyylikumia) ja harmaa irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia). Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Koulutetun henkilökunnan on valmistettava lääke käyttökuntoon hyvää aseptista tekniikkaa noudattaen.

Valmistaminen ja annostelu

Annoksen laskeminen

Lääkäri määrää potilaalle annoksen milligrammoina painokiloa kohti. Annosteltava kokonaisannos lasketaan määrätyn annoksen perusteella. Potilaan tarvitsemaan kokonaisannokseen voidaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen Nivolumab BMS -konsentraattia.

- Nivolumabin kokonaisannos milligrammoina = potilaan paino kiloina x lääkärin määräämä annos, mg/kg.
- Annoksen valmistamiseen tarvittava määrä Nivolumab BMS -konsentraattia (ml) = kokonaisannos milligrammoina jaettuna kymmenellä (Nivolumab BMS -konsentraatin vahvuus on 10 mg/ml).

Infuusion valmistaminen

Noudata aseptista tekniikkaa infuusion valmistelussa. Valmista infuusio laminaari-ilmavirtaus- tai suojakaapissa noudattaen tavallisia laskimoon annosteltavien aineiden turvallista käsittelyä koskevia varotoimia.

Nivolumab BMS:n voi annostella laskimoon joko:

- laimentamattomana, kun infuusioliuos on ensin siirretty steriilillä ruiskulla infuusionsäiliöön tai
- laimennettuna 1 mg/ml:n pitoisuuteen asti. Lopullisen infuusion pitoisuuden tulee olla 1–10 mg/ml. Nivolumab BMS -konsentraatin laimentamiseen voi käyttää joko
 - 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai
 - 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.

VAIHE 1

- Tarkista onko Nivolumab BMS -konsentraatissa hiukkasia tai värjäymiä. Älä ravista injektiopulloa. Nivolumab BMS -konsentraatti on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä, joka saattaa sisältää joitakin vaaleita hiukkasia.
- Ota sopivaan steriiliin ruiskuun tarvittava määrä Nivolumab BMS -konsentraattia.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, lasiseen tyhjiöpulloon tai liuospussiin (PVC:tä tai polyolefiinia).
- Laimenna tarvittaessa tarpeellisella määrällä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta. Sekoita infuusioliuos varovasti kääntelemällä pussia/pulloa käsin. Älä ravista.

Annostelu

Nivolumab BMS -infuusiota ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä boluksena.

Annostele Nivolumab BMS -infuusio laskimoon 60 minuutin kuluessa.

Nivolumab BMS -infuusiota ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita aineita. Käytä infuusiolle erillistä infuusioletkua.

Käytä infuusiolaitetta ja linjassa steriiliä, ei-pyrogeenistä, niukasti proteiineja sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 µm).

Nivolumab BMS -infuusio on yhteensopiva PVC- ja polyolefiinisäiliöiden, lasipullojen, PVC-infuusiolaitteiden ja linjasuodattimien kanssa, joiden polyeetterisulfonikalvon huokoskoko on 0,2–1,2 µm.

Nivolumabin annostelun jälkeen huuhto linja 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella.

Hävittäminen

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol–Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1026/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Nivolumab BMS -infusion lanseeraamista jokaisessa jäsenmaassa myyntiluvan haltijan on hyväksyttävä koulutusohjelman sisältö ja rakenne, mukaan lukien kommunikointivälineet, jakelusäännöt ja kaikki muut ohjelman näkökannat yhdessä kansallisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelma on tarkoitettu tietoisuuden lisäämiseksi mahdollisista immuunivälitteisistä Nivolumab BMS -infuusion käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista, niiden hoitamisesta, sekä potilaiden tai heidän hoitajiensa tietoisuuden parantamiseksi oleellisista merkeistä ja oireista haittavaikutusten aikaisessa vaiheessa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Nivolumab BMS on markkinoilla, terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden oletetaan määräävän tai käyttävän Nivolumab BMS:n -infuusiota on pääsy seuraavaan koulutuspakettiin/on toimitettu seuraava koulutuspaketti:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaskortti

Lääkärin koulutusmateriaalin on sisällettävä:

- Valmisteyhteenvedo
- Haittavaikutusten hoito-opas

Haittavaikutusten hoito-oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset kohdat

- Oleellinen tieto (esim. vakavuus, vaikeus, esiintyvyys, alkamisajankohta, haittatapahtuman palautuvuus, jos sovellettavissa) seuraaville turvallisuushuolille:
 - Immuunivälitteinen keuhkotulehdus
 - Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus
 - Immuunivälitteinen maksatulehdus
 - Immuunivälitteinen munuaistulehdus tai munuaisten vajaatoiminta
 - Immuunivälitteinen endokrinopatia
 - Immuunivälitteinen ihottuma
 - Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset
- Yksityiskohdat turvallisuushuolien vähentämiseksi tarkoituksenmukaisen seurannan ja hoidon avulla
- **Potilaskortin** on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:
- Nivolumab BMS -hoito voi lisätä riskiä:
 - Immuunivälitteiseen keuhkotulehdukseen
 - Immuunivälitteiseen paksusuolitulehdukseen
 - Immuunivälitteiseen maksatulehdukseen
 - Immuunivälitteiseen munuaistulehdukseen tai munuaisten vajaatoimintaan
 - Immuunivälitteiseen endokrinopatiaan
 - Immuunivälitteiseen ihottumaan
 - Muihin immuunivälitteisiin haittavaikutuksiin
- Turvallisuushuolen oireet ja löydökset ja milloin on hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisten hoitoon
- Nivolumab BMS -infuusiota määrävien lääkäreiden yhteystiedot

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
1. Myyntiluvan saamisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): myyntiluvan haltijan on toimitettava päivitetty kokonaiselinaikatiehto tutkimuksesta CA209017: vaiheen 3 satunnaistettu avoin tutkimus nivolumabi vs. dosetakseli tutkittavilla joilla on edennyt tai etäpesäkkeinen levyepiteeli NSCLC ja joiden sairaus oli edennyt yhden aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.	Päivitetty data on toimitettava 31. joulukuuta 2015 mennessä
2. Biomarkkerien merkitystä nivolumabin tehon ennustuksessa on lisäksi tutkittava, erityisesti: 1. On jatkettava PD-L1-positiivisuuden optimaalisen raja-arvon selvittelyä perustuen nykyiseen analyysimenetelmään, jotta selvitetään sen merkitys nivolumabin tehokkuuden ennustamiseen. Nämä analyysit tehdään tutkimuksissa CA209037 ja CA209066 potilaille, joilla on edennyt melanooma. 2. On jatkettava niiden biomarkkereiden tutkimista, jotka ovat muita kuin PD-L1:n ilmentyminen kasvaimen solukalvotasolla IHC-testausmenetelmillä (ts. muita menetelmiä/analyysijä ja niihin liittyviä raja-arvoja, jotka saattavat ennustaa herkemmin ja valikoidummin vastetta hoitoon, joka perustuu PD-L1:een, PD-L2:een, kasvaimen läpäiseviin lymfosyytteihin joissa mitataan CD8 positiivisten T-solujen tiheyttä, RNA-jälki jne) ennusteena nivolumabin teholle. Nämä täydentävät biomarkkerianalyysit tulevat tutkimusten CA209-038 ja CA209-066 yhteyteen. 3. On jatkettava myyntiluvan hyväksynnän jälkeistä tutkimusta PDL-1:n ja PDL-2:n ilmentymisen välisestä yhteydestä faasi I:ssä (CA209009, CA209038 ja CA209064). 4. On jatkettava PDL-1:n ja PDL-2:n ilmentymisen assosiaatioanalyysiä tutkimuksessa CA209-066. 5. On jatkettava myyntiluvan jälkeistä tutkimusta kasvaimen PD-L1 -statuksen mahdollisesta muuttumisesta hoidon aikana ja/tai kasvaimen etenemisestä tutkimuksissa CA209-009, CA209-038 ja CA209-064.	30. syyskuuta 2015 30. syyskuuta 2017 31. maaliskuuta 2017 31. joulukuuta 2017 30. syyskuuta 2017

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nivolumab BMS 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nivolumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg nivolumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg nivolumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, natriumkloridi, mannitoli (E421), pentetiinihappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

40 mg/4 ml

100 mg/10 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1026/001 40 mg injektiopullo

EU/1/15/1026/002 100 mg injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nivolumab BMS 10 mg/ml steriili konsentraatti
nivolumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. MUUTA

Vain kertakäyttöön.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nivolumab BMS 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten nivolumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskortin mukana hoidon ajan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nivolumab BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nivolumab BMS:ää
3. Miten Nivolumab BMS:ää käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nivolumab BMS:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nivolumab BMS on ja mihin sitä käytetään

Nivolumab BMS on lääke, jota käytetään aikuisten edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (eräs keuhkosityöpätyyppi) hoitoon. Se sisältää vaikuttavana aineena nivolumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Proteiini on tarkoitettu tunnistamaan tietynlainen kohdeaine elimistössä ja kiinnittymään siihen.

Nivolumabi kiinnittyy kohdeproteiinin nimeltä PD-1-reseptori, joka voi sammuttaa T-solujen (tietynlaisia valkosoluja, jotka muodostavat osan immuunijärjestelmästä, kehon luonnollisesta puolustusmekanismista) toiminnan. Kiinnittymällä PD-1-reseptoriin nivolumabi estää reseptoria sammuttamasta T-solujasi. Tämä auttaa lisäämään niiden aktiivisuutta keuhkosityöpäsoluja vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nivolumab BMS:ää

Sinulle ei saa antaa Nivolumab BMS:ää

- jos olet **allerginen** nivolumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”). **Käänny lääkärin puoleen**, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Nivolumab BMS:ää, sillä se voi aiheuttaa seuraavia:

- **Keuhko-oireet**, kuten hengitysvaikeudet tai yskä. Nämä voivat olla merkinä keuhkotulehduksesta (pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus).
- **Ripuli** (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet) tai **suolistotulehduksen** (koliitin) oireet, kuten mahakipu ja lima tai veri ulosteessa.
- **Maksatulehdus**. Maksatulehduksen merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista, silmien tai ihon keltaisuus, kipu vatsan oikealla puolella ja väsymys.

- **Munuaistulehdus tai muut munuaisvaivat.** Näiden merkkejä ja oireita voivat olla poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista tai vähentynyt virtsamäärä.
- **Hormoneja tuottavien rauhasen** (esim. aivolisäkkeen, kilpirauhasen ja lisämunuaisen) **toimintahäiriöt**, jotka voivat vaikuttaa näiden rauhasen toimintaan. Rauhasen toimintahäiriön merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi uupumus (äärimmäinen väsymys), painon muutokset tai päänsärky ja näköhäiriöt.
- **Diabetes** (oireita ovat mm. kova jano, huomattavasti lisääntyneet virtsamäärät, painon lasku ruokahalun lisääntymisestä huolimatta, väsymys, uneliaisuus, heikotus, masennus, ärtyisyys ja yleinen sairauden tunne) tai **diabeettinen ketoasidoosi** (diabeteksestä johtuvat veren happamuus).
- **Ihotulehdus**, joka voi aiheuttaa ihottumaa ja kutinaa.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee näitä merkkejä tai oireita tai jos ne pahenevat. **Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä.** Lääkäri saattaa

- antaa muita lääkkeitä ehkäisemään komplikaatioita ja vähentämään oireita
- jättää seuraavan Nivolumab BMS -annoksen toistaiseksi antamatta tai
- lopettaa Nivolumab BMS -hoidon kokonaan.

Huomaa, että merkit ja oireet **voivat viivästyä** ja ilmetä vasta monen viikon tai kuukauden kuluttua siitä, kun sait viimeisen annoksen. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tarkistaa yleisen terveydentilasi. Hoidon aikana tehdään myös **verikokeita**.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Nivolumab BMS:ää, jos:

- sinulle on kerrottu, että **syöpä on levinnyt aivoihin**
- sinulla on **autoimmuunisairaus** (tila, jossa keho hyökkää omia solujaan vastaan);
- sinulla on aiemmin ollut **keuhkotulehdus**;
- olet käyttänyt **immunosuppressantteja**.

Lapset ja nuoret

Nivolumab BMS:ää ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Nivolumab BMS

Ennen kuin sinulle annetaan Nivolumab BMS:ää, kerro lääkärille, jos käytät jotain immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevää lääkettä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä saattavat heikentää Nivolumab BMS:n tehoa. Nivolumab BMS -hoidon aikana lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle kortikosteroideja mahdollisten haittavaikutusten hoitoon, eikä se heikennä Nivolumab BMS:n tehoa.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä. **Älä ota mitään muita lääkkeitä** hoidon aikana keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, saatat olla raskaana tai suunnittelet raskautta tai jos imetät.

Älä käytä Nivolumab BMS:ää, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaan kerro siitä.

Nivolumab BMS:n vaikutusta raskaana oleviin naisiin ei tiedetä, mutta sen vaikuttava aine, nivolumabi, saattaisi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

- Jos olet nainen ja saattaisit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää **tehokasta ehkäisyä** Nivolumab BMS -hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisestä Nivolumab BMS-annoksesta.
- **Kerro lääkärille**, jos tulet raskaaksi Nivolumab BMS -hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyykö nivolumabi rintamaitoon. Riskejä rintaruokinnassa olevalle lapselle ei voi sulkea pois. **Kysy lääkäriltä**, voitko imettää Nivolumab BMS -hoidon aikana tai sen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nivolumabi ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa tai käyttää koneita. Ole silti varovainen, kunnes olet varma, ettei nivolumabi vaikuta sinuun haitallisesti.

Nivolumab BMS sisältää natriumia

Kerro lääkärille ennen Nivolumab BMS -hoidon aloittamista, jos noudatat vähänatriumista (vähäsuolaista) ruokavaliota. Tämä lääke sisältää 2,5 mg natriumia yhtä konsentraattimillilitraa kohti.

Löydät nämä tiedot myös potilaskortista, jonka lääkärisi on antanut sinulle. On hyvin tärkeää, että pidät potilaskorttia mukana ja näytät sen kumppanillesi tai hoitajallesi.

3. Miten Nivolumab BMS:ää käytetään

Kuinka paljon Nivolumab BMS:ää annetaan

Tarvitsemasi Nivolumab BMS -annos lasketaan painon mukaan. Suositeltu annos on 3 mg nivolumabia painokiloa kohti.

Annoksen suuruuden mukaan Nivolumab BMS:sta laimennetaan sopiva määrä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella. Annokseen voidaan tarvita enemmän kuin yksi Nivolumab BMS-injektiopullo.

Miten Nivolumab BMS annetaan

Nivolumab BMS -hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

Nivolumab BMS annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon 60 minuutin kuluessa 2 viikon välein. Lääkäri jatkaa Nivolumab BMS -hoitoa niin kauan kuin siitä on sinulle hyötyä tai kunnes et enää siedä hoitoa.

Jos unohdat Nivolumab BMS -annoksen

On tärkeää, että käyt jokaisella Nivolumab BMS:n annostelukäynnillä. Jos käynti jää väliin, kysy lääkäriltä, milloin voit saada seuraavan annoksen.

Jos lopetat Nivolumab BMS:n käytön

Lääkkeen vaikutus voi loppua, jos hoito lopetetaan. Älä lopeta Nivolumab BMS -hoitoa keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä hoidosta tai tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustele näistä sinun kanssasi ja selittää hoidon riskit ja hyödyt.

Ole tarkkana merkittävien tulehdusoireiden varalta. Nivolumab BMS vaikuttaa immuunijärjestelmään ja saattaa aiheuttaa tulehduksen kehon jossain osassa. Tulehdus voi vahingoittaa elimistöä vakavasti. Jotkut tulehdussairaudet saattavat olla hengenvaarallisia ja vaatia hoitoa tai keskeyttämään nivolumabin käytön.

Nivolumabin kliinisten tutkimusten yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Ruokahalun väheneminen
- Pahoinvointi
- Väsymys tai heikotus

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

- Kilpirauhasen vajaatoiminta, joka saattaa aiheuttaa väsymystä tai painon nousua
- Hermotulehdus, joka aiheuttaa puutumista, heikkoutta, pistelyä tai kirvelyä käsivarsissa ja jaloissa, päänsärky, heitehuimaus

- Keuhkotulehdus (pneumoniitti), joka tyypillisesti aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia, hengenahdistus (dyspnea), yskä
- Ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), suun haavaumat ja huuliherpes (suutulehdus eli stomatiitti), oksentelu, mahakipu, ummetus, suun kuivuminen
- Ihottuma, kutina
- Kipu lihaksissa, luissa ja nivelissä
- Kuume, turvotus

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta)

- Keuhkoputkentulehdus, ylähengitystieinfektiot
- Sairaus, joka aiheuttaa imusolmukkeen tulehtumisen tai suurentumisen (Kikuchin lymphadeniitti)
- Allerginen reaktio, lääkkeen annosteluun liittyvät reaktiot
- Lisämunuaisten toimintahäiriöt, kilpirauhastulehdus
- Sairaus, jossa lihakset heikkenevät ja väsyvät helposti (myasteeninen oireyhtymä), eri puolilla kehoa ilmenevät hermovauriot, jotka voivat aiheuttaa tunnon alenemista tai vaikuttaa liikkeisiin
- Sydämen tiheälyöntisyys
- Verisuonitulehdus
- Nesteen kertyminen keuhkoihin
- Suolistotulehdus (koliitti), ohutsuolen haavaumat
- Nokkosihottuma (kutiavat paukamat iholla)
- Lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä
- Munuaissairaus, munuaisten vajaatoiminta.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee edellä lueteltuja haittavaikutuksia. Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä.

Testitulosten muutokset

Nivolumab BMS saattaa muuttaa lääkärin määräämien tutkimusten tuloksia aiheuttaen esimerkiksi seuraavia:

- Punasolujen (happea kuljettavien solujen), valkosolujen (joilla on tärkeä rooli infektioiden torjunnassa) tai verihiutaleiden (veren hyytymiseen vaikuttavien solujen) väheneminen.
- Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista (aspartaattiaminotransferaasi-, alaniiniaminotransferaasi- ja alkalinen fosfataasi -nimisten maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä, veren bilirubiinimäärän lisääntyminen)
- Poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista (veren kreatiniinimäärän lisääntyminen)
- Poikkeava kalsium-, kalium-, magnesium- tai natriumtaso veressä.
- Lipidejä (rasva-aineita) hajottavan entsyymin ja tärkkelystä hajottavan entsyymin lisääntyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nivolumab BMS:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä lyhenteen ”EXP” jälkeen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nivolumab BMS sisältää

- Vaikuttava aine on nivolumabi.
Yksi ml steriiliä infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.
Yksi injektiopullo sisältää joko 40 mg (4 ml:ssa) tai 100 mg (10 ml:ssa) nivolumabia.
- Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti, natriumkloridi (ks. kohta 2 "Nivolumab BMS sisältää natriumia"), mannitoli (E421), pentetiinihappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Nivolumab BMS -infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä, joka saattaa sisältää joitakin vaaleita hiukkasia.

Pakkaus sisältää yhden 4 ml:n tai 10 ml:n injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Nivolumab BMS:n valmistaminen ja annostelu

Koulutetun henkilökunnan on valmistettava lääke käyttökuntoon noudattaen erityisesti aseptiikkaan liittyviä hyviä toimintatapoja.

Annoksen laskeminen

Lääkäri määrää potilaalle annoksen milligrammoina painokiloa kohti. Annosteltava kokonaisannos lasketaan määrätyn annoksen perusteella. Potilaan tarvitsemaan kokonaisannokseen voidaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen Nivolumab BMS -konsentraattia.

- **Nivolumabin kokonaisannos** milligrammoina = potilaan paino kiloina x lääkärin määräämä annos, mg/kg.
- Annoksen valmistamiseen tarvittava **määrä Nivolumab BMS -konsentraattia (ml)** = kokonaisannos milligrammoina jaettuna kymmenellä (Nivolumab BMS -konsentraatin vahvuus on 10 mg/ml).

Infuusion valmistaminen:

Muista toimia aseptisesti valmistaessasi infuusion. Valmista infuusio laminaarivirtaus- tai turvakaapissa noudattaen tavallisia laskimoon annosteltavien aineiden turvallista käsittelyä koskevia varotoimia.

Nivolumab BMS:n voi annostella laskimoon joko

- **laimentamatta**, kun se on siirretty sopivalla steriilillä ruiskulla infuusiosäiliöön; tai
- **laimennettuna** 1 mg/ml:n pitoisuuteen asti. Lopullisen infuusion pitoisuuden tulee olla 1–10 mg/ml. Nivolumab BMS -konsentraatin laimentamiseen voi käyttää joko
 - 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektio-liuosta tai
 - 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektio-liuosta.

VAIHE 1

- Tarkista onko Nivolumab BMS -konsentraatissa hiukkasia tai värjäymiä. Älä ravista injektio-pulloa. Nivolumab BMS -konsentraatti on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä, joka saattaa sisältää joitakin vaaleita hiukkasia.
- Ota sopivaan steriiliin ruiskuun tarvittava määrä Nivolumab BMS -konsentraattia.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, lasiseen tyhjiö-pulloon tai liuos-pussiin (PVC:tä tai polyolefiinia).
- Laimenna tarvittaessa tarpeellisella määrällä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektio-liuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektio-liuosta. Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Annostelu

Nivolumab BMS -infuusiota ei saa antaa laskimoon push- eikä bolus-injektiona.

Annostelee Nivolumab BMS -infuusio **laskimoon 60 minuutin kuluessa**.

Nivolumab BMS -infuusiota ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita aineita. Käytä infuusiolle erillistä infuusioletkua.

Käytä infuusiolaitetta ja linjassa steriiliä, ei-pyrogeenistä, vähän proteiineja sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 µm).

Nivolumab BMS -infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa:

- PVC-säiliöt
- polyolefiinisäiliöt
- lasipullot

- PVC-infuusiolaitteet
- linjasuodattimet, joiden polyetterisulfonikalvon huokoskoko on 0,2–1,2 µm.

Nivolumabiannoksen annostelun jälkeen huuhto linja 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella.

Säilytysolosuhteet ja säilyvyys

Avaamaton injektiopullo

Nivolumab BMS on **säilytettävä jääkaapissa** (2°C - 8°C). Injektiopullot on säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Nivolumab BMS ei saa jäätymä.

Älä käytä Nivolumab BMS:ää pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä lyhenteen "EXP" jälkeen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Nivolumab BMS -infuusio

Nivolumab BMS -infuusio on annosteltava 24 tunnin kuluessa valmistamisesta. Ellei liuosta käytetä heti, sitä voi säilyttää jääkaapissa (2 °C - 8 °C) valolta suojassa korkeintaan 24 tuntia [enintään 4 tuntia näistä 24 tunnista huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) ja huonevalaistuksessa]. Muuten säilytysaika ja säilytysolosuhteet käytön yhteydessä ovat käyttäjän vastuulla.

Hävittäminen:

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.