

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Nivolumab BMS 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 10 mg nivolumab.

Í 4 ml hettuglasi eru 40 mg nivolumab.

Í 10 ml hettuglasi eru 100 mg nivolumab.

Nivolumab er framleitt í eggjastokkafrumum kíverskra hamstra með DNA raðbrigðæriföðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,1 mmól (eða 2,5 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær/ópallýsandi, litlaus eða fölgulur vökvi sem getur innihaldið örfáar smáar agnir. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 6,0 og osmósustyrkur u.þ.b. 340 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Nivolumab BMS er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum á lungnakrabbameini af flöguþekjugerð sem er ekki af smáfrumgerð og erlangt gengið frá upptökum eða með meinvörpum, eftir undangengna krabbameinslyfjameðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð krabbameins á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Nivolumab BMS er 3 mg/kg gefið í bláæð á 60 mínútum á 2 vikna fresti.

Meðferðinni á að halda áfram meðan klínískur ávinningur er fyrir hendi eða þar til sjúklingurinn þolir meðferðina ekki lengur.

Ekki er ráðlagt að auka eða minnka skammtinn. Nauðsynlegt getur verið að fresta skammti eða hætta meðferðinni, byggt á einstaklingsbundnu öryggi og þoli. Leiðbeiningar um stöðvun meðferðar fyrir fullt og allt eða frestun skammta er í töflu 1. Nánari leiðbeiningar um stjórn á ónæmistengdum aukaverkunum eru í kafla 4.4.

**Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á Nivolumab BMS meðferð**

Ónæmistengdar aukaverkanir	Alvarleiki	Breyting á meðferð
Ónæmistengd lungnabólga	2. stigs lungnabólga	Fresta skal gjöf Nivolumab BMS þar til einkenni hjaðna, óeðlileg merki við myndgreiningu ganga til baka og meðferð með barksterum er lokið
	3. eða 4. stigs lungnabólga	Hætta skal meðferð með Nivolumab BMS fyrir fullt og allt
Ónæmistengd ristilbólga	2. eða 3. stigs niðurgangur eða ristilbólga	Fresta skal gjöf Nivolumab BMS þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum, ef nauðsynleg, er lokið
	4. stigs niðurgangur eða ristilbólga	Hætta skal meðferð með Nivolumab BMS fyrir fullt og allt
Ónæmistengd lifrabólga	2. stigs hækkun á aspartat aminótransferasa (AST), alanín aminótransferasa (ALT) eða heildarbilirúbíni	Fresta skal gjöf Nivolumab BMS þar til rannsóknaniðurstöður ná aftur upphafsgildi og meðferð með barksterum, ef nauðsynleg, er lokið
	3. eða 4. stigs hækkun á AST, ALT eða heildarbilirúbíni	Hætta skal meðferð með Nivolumab BMS fyrir fullt og allt
Ónæmistengd nýrnabólga og nýrnabilun	2. eða 3. stigs hækkun kreatínínhækkun	Fresta skal gjöf Nivolumab BMS þar til kreatíníngildi ná upphafsgildi og meðferð með barksterum er lokið
	4. stigs hækkun á kreatíníni	Hætta skal meðferð með Nivolumab BMS fyrir fullt og allt
Ónæmistengdir innkirtlakvillar	Innkirtlakvillar með einkennum (þ.m.t. vanstarfsemi skjaldkirtils,) ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í heiladingli, nýrnahettubilun og sykursýki)	Fresta skal gjöf Nivolumab BMS þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum (ef hún hefur verið nauðsynleg vegna einkenna bráðrar bólgu) er lokið. Halda á meðferð Nivolumab BMS áfram þegar hormónauppbótarmeðferð er viðhöfð meðan engin einkenni eru til staðar.
Ónæmistengd útbrot	3. stigs útbrot	Fresta skal skammti þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum er lokið
	4. stigs útbrot	Hætta skal meðferð með Nivolumab BMS fyrir fullt og allt

Athugið: Stigun eiturverkana er samkvæmt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Útgáfa 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Leiðbeiningar um hormónauppbótarmeðferð er í kafla 4.4.

Einnig á að hætta meðferð með Nivolumab BMS fyrir fullt og allt við 2. eða 3. stigs ónæmistengdar aukaverkanir sem eru viðvarandi þrátt fyrir breytingar á meðferð (sjá kafla 4.4) eða þegar ekki er unnt að minnka skammt barkstera í 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á sólarhring.

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Nivolumab BMS eiga að fá afhent sjúklingakort og vera upplýstir um hættuna sem fylgir Nivolumab BMS (sjá einnig fylgiseðil).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Nivolumab BMS hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 5.1 og 5.2). Upplýsingar um sjúklinga 75 ára og eldri eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Samkvæmt niðurstöðum úr lyfjahvarfarannsóknnum er ekki þörf á sérstakri aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim.

### *Skert lifr starfsemi*

Samkvæmt niðurstöðum úr lyfjahvarfarannsóknnum er ekki þörf á sérstakri aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um sjúklinga með meðalskerta eða verulega skerta lifr starfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim. Gæta þarf varúðar við gjöf Nivolumab BMS hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbin  $> 1,5 \times$  til  $3 \times$  eðlileg efri mörk og einhverja AST hækkun) eða verulega skerta lifr starfsemi (heildarbilirúbin  $> 3 \times$  eðlileg efri mörk og einhverja AST hækkun).

## Lyfjagjöf

Nivolumab BMS er eingöngu til notkunar í bláæð. Það á að gefa með innrennsli í bláæð á 60 mínútum. Innrennslið skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslisetti sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika og gatastærð á bilinu 0,2 - 1,2  $\mu\text{m}$ .

Nivolumab BMS má ekki gefa í bláæð með þrýstingi eða með innspýtingu (bolus).

Heildarskammt Nivolumab BMS má gefa beint með innrennsli sem 10 mg/ml lausn eða má gefa sem 1 mg/ml eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi, lausn.

Sjá leiðbeiningar um meðferð lyfsins fyrir lyfjagjöf í kafla 6.6.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Nivolumab tengist ónæmistengdum aukaverkunum. Fylgjast þarf stöðugt með sjúklingum (a.m.k. í allt að 5 mánuði eftir síðasta skammt) þar sem aukaverkanir vegna nivolumabs geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með nivolumabi stendur eða eftir að henni hefur verið hætt.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að gera fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir eða útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf nivolumabs og gefa barkstera. Við ónæmisbælandi meðferð með barksterum gegn aukaverkunum á smám saman að draga úr notkun þeirra a.m.k. á einum mánuði, við hjöðnun aukaverkunar. Ef meðferð er hætt snögglega getur aukaverkun versnað. Annarri ónæmisbælandi meðferð en með barksterum skal bæta við ef aukaverkanir hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera. Ekki á að hefja notkun nivolumabs aftur meðan á gjöf ónæmisbælandi skammta með barksterum eða öðrum ónæmisbælandi lyfjum stendur. Til að koma í veg fyrir tækifærissýkingar á að nota sýklalyf fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð.

Meðferð með nivolumabi verður að hætta fyrir fullt og allt ef alvarleg ónæmistengd aukaverkun kemur aftur fram og við allar lífshættulegar ónæmistengdar aukaverkanir.

#### Ónæmistengd lungnabólga (pneumonitis)

Veruleg lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur, m.a. lífshættuleg tilvik, hafa komið fram við meðferð með nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast ætti með sjúklingum með tilliti til einkenna lungnabólgu eins og breytingum samkvæmt myndgreiningu (t.d. staðbundið hélu-útlit (ground glass opacities), dreifðar íferðir), mæði og súrefnisskortur. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Við 3. eða 4. stigs lungnabólgu á að hætta meðferð með nivolumabi fyrir fullt og allt og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Við 2. stigs lungnabólgu (með einkennum) á að fresta gjöf nivolumabs og hefja gjöf barkstera í skömmtunum 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammt barkstera í 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta verður notkun nivolumabs fyrir fullt og allt.

#### Ónæmistengd ristilbólga

Greint hefur verið frá verulegum niðurgangi eða ristilbólgu við meðferð með nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til niðurgangs og viðbótareinkenna ristilbólgu t.d. kviðverk, slími eða blóði í hægðum. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Hætta á meðferð með nivolumabi fyrir fullt og allt við 4. stigs niðurgang eða ristilbólgu og hefja skal meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Við 3. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að fresta gjöf nivolumabs og hefja gjöf barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað á að hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að hætta notkun nivolumabs fyrir fullt og allt.

Fresta á notkun nivolumabs við 2. stigs niðurgang eða ristilbólgu. Við viðvarandi niðurgangi eða ristilbólgu skal nota 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þörf krefur. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta notkun nivolumabs fyrir fullt og allt.

#### Ónæmistengd lifrabólga

Alvarleg lifrabólga hefur komið fram við meðferð með nivolumabi. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna lifrabólgu eins og hækkun transamínasa og heildarbilirúbíns. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Við 3. eða 4. stigs hækkun transamínasa eða heildarbilirúbíns á að hætta notkun nivolumabs fyrir fullt og allt og hefja notkun barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af metýlprednisólón eða jafngildi þess.

Við 2. stigs hækkun transamínasa eða heildarbilirúbíns á að fresta gjöf nivolumabs. Meðferð viðvarandi hækkunar þessara gilda felst í barksterum í skömmtunum 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þörf krefur. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta notkun nivolumabs fyrir fullt og allt.

### Ónæmistengd nýrnabólga og nýrnabilun

Veruleg nýrnabólga og nýrnabilun hefur komið fram við meðferð með nivolumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna nýrnabólgu og nýrnabilunar. Hjá flestum kemur einkennalaus hækkun kreatínins í sermi fram. Útiloka þarf sjúkdómstengdar orsakir.

Við 4. stigs hækkun á kreatínini í sermi verður að hætta meðferð með nivolumabi fyrir fullt og allt og hefja ætti meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons.

Við 2. eða 3. stigs hækkun á kreatínini í sermi ætti að fresta gjöf nivolumabs og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera ætti að auka barksteraskammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons og hætta verður notkun nivolumabs fyrir fullt og allt.

### Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Við meðferð með nivolumabi hefur verið greint frá innkirtlakvillum þ. á m. vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils nýrnahettubilun, bólgu í heiladingli, sykursýki, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna innkirtlakvilla og breytinga á starfsemi skjaldkirtils (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eftir þörfum byggt á klínisku mati). Einkennin geta verið þreyta, höfuðverkur, breyting á andlegu ástandi, kviðverkir, breyting á hægðavenjum og lágþrýstingur eða ósértæk einkenni sem geta líkst öðrum uppruna eins og meinvörpum í heila eða undirliggjandi sjúkdómi. Einkenni innkirtlakvilla á að líta á sem ónæmistengd nema aðrar ástæður hafi verið staðfestar.

Við einkenni skjaldkirtilsvanstarfsemi á að fresta á gjöf nivolumabs og hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum ef þarf. Við einkenni skjaldkirtilsofstarfsemi á að fresta gjöf nivolumabs og gefa methimazol eftir þörfum. Ef grunur er um bráða bólgu í skjaldkirtli ætti einnig að hugleiða notkun barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þarf. Fylgjast skal áfram með starfsemi skjaldkirtils til að tryggja viðeigandi hormónauppbótarmeðferð.

Við nýrnahettubilun með einkennum á að fresta gjöf nivolumabs og hefja viðeigandi lífeðlisfræðilega uppbótarmeðferð með barksterum eftir þörfum. Fylgjast skal áfram með starfsemi nýrnahetta og hormónaþéttni til að tryggja viðeigandi barksterauppbótarmeðferð.

Við bólgu í heiladingli með einkennum á að fresta gjöf nivolumabs og hefja hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Einnig skal íhuga gjöf barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólons þess ef grunur er um bráða bólgu í heiladingli. Þegar einkennin hafa hjaðnað má hefja gjöf nivolumabs aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt, ef þörf er á. Fylgjast skal áfram með starfsemi heiladinguls og hormónaþéttni til að tryggja viðeigandi hormónauppbótarmeðferð.

Við sykursýki með einkennum á að fresta gjöf nivolumabs og hefja uppbótarmeðferð með insúlíni eftir þörfum. Fylgjast skal áfram með blóðsykri til að tryggja að viðeigandi insúlínmeðferð sé gefin.

### Ónæmistengd útbrot

Alvarleg útbrot hafa komið fram við meðferð með nivolumabi sem geta verið ónæmistengd (sjá kafla 4.8). Meðferð með nivolumabi á að fresta við 3. stigs útbrot og hætta við 4. stigs útbrot. Til að ráða bót á verulegum útbrotum á að nota stóra skammta af barksterum, 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi prednisóns.

Gæta skal varúðar þegar notkun nivolumabs er íhuguð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið verulegar eða lífshættulegar aukaverkanir á húð við fyrri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem örva ónæmiskerfið.

### Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum hjá innan við 1% sjúklinga sem fengu nivolumab í klínískum rannsóknum með mismunandi skömmtum og æxlisgerðum: brisbólga, æðahjúpsbólga, afmýlun, sjálfsnæmis taugakvilli (þ.m.t. andlitstaugar- og fráfarandi taugalömun (facial and abducens nerve paresis)), Guillain-Barré heilkenni, vanstarfsemi heiladinguls og vöðvaslensheilkenni.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að gera fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir og útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf nivolumabs og gefa barkstera. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með nivolumabi aftur þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef veruleg ónæmistengd aukaverkun kemur aftur fram eða ef lífshættulega ónæmistengd aukaverkun kemur fram á að hætta notkun nivolumabs fyrir fullt og allt.

### Viðbrögð við innrennsli

Tilkynnt hefur verið um alvarleg viðbrögð við innrennsli í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Við alvarleg viðbrögð við innrennsli á að stöðva innrennsli með nivolumabi og veita viðeigandi meðferð. Sjúklingar sem fá væg til í meðallagi mikil viðbrögð við innrennsli mega fá nivolumab undir nákvæmu eftirliti.

### Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með færniskor  $\geq 2$  í upphafi, virk meinvörp í heila eða sjálfnæmissjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm með einkennum og sjúklingar sem hafa fengið altæka ónæmisbælandi meðferð áður en rannsóknin hófst voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum á lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumgerð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir á að nota nivolumab með varúð hjá þessum hópum eftir vandað einstaklingsbundið mat á hugsanlegri áhættu og ávinningi.

### Sjúklingar á saltsnauðu fæði

Hver ml af lyfinu inniheldur 0,1 mmól (eða 2,5 mg) natríum sem þarf að hafa í huga við meðferð sjúklinga sem eru á saltsnauðu fæði.

### Sjúklingakort

Allir lækna- og sjúklingar sem ávísa Nivolumab BMS eiga að vera meðvitaðir um Upplýsingar fyrir lækna og Leiðbeiningar um meðferð. Lækna- og sjúklingar eiga að ræða hættunna sem fylgja Nivolumab BMS meðferð við sjúklinginn. Sjúklingurinn fær afhent sjúklingakort með hverri ávísun.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Nivolumab er einstofna mannamótefni og rannsóknir á lyfjahvörfum hafa ekki verið gerðar. Þar sem einstofna mótefni umbrotna ekki fyrir tilstilli cytókróm P450 ensíma (CYP) eða annarra ensíma sem taka þátt í lyfjaumbrotum er ekki gert ráð fyrir að hömlun eða örvun þessara ensíma við samhliða gjöf annarra lyfja hafi áhrif á lyfjahvörf nivolumabs.

## Aðrar gerðir milliverkana

### Altæk ónæmisbæling

Forðast á notkun barkstera til altækrar notkunar og annarra ónæmisbælandi lyfja við grunnildi áður en byrjað er að nota nivolumab þar sem það getur hugsanlega verkað truflandi á lyfhrif. Engu að síður er hægt að nota barkstera til altækrar notkunar og önnur ónæmisbælandi lyf við ónæmistengdum aukaverkunum eftir að meðferð með nivolumabi er hafin. Bráðabirgðaniðurstöður sýna að altæk ónæmisbæling eftir að meðferð með nivolumabi er hafin virðist ekki útiloka svörun við nivolumab.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun nivolumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3). Manna-IgG1 fer yfir fylgju og nivolumab er IgG4 því er flutningur nivolumabs frá móður til fósturs hugsanlegur. Hvorki er mælt með notkun nivolumabs á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota öruggar getnaðarvarnir, nema klínískur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta. Nota skal örugga getnaðarvörn í a.m.k. 5 mánuði eftir síðustu gjöf Nivolumab BMS.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nivolumab skiljist út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf þ. á m. mótefni geta skilist í brjóstamjólk er ekki hægt að útiloka hættu fyrir fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með nivolumabi fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með nivolumabi.

### Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif nivolumabs á frjósemi. Því eru áhrif nivolumabs á frjósemi hjá körlum og konum ekki þekkt.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Byggt á lyfhrifum er ólíklegt að nivolumab hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna mögulegra aukaverkana t.d. þreytu (sjá kafla 4.8) skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir hafa gengið úr skugga um að þeir verði ekki fyrir slíkum aukaverkunum af völdum nivolumabs.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Algengast er að nivolumab tengist ónæmistengdum aukaverkunum. Flestar þeirra, þ. á m. alvarlegar aukaverkanir, ganga til baka eftir að viðeigandi meðferð er hafin eða meðferð með nivolumabi er hætt (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan).

Í sameinuðum niðurstöðum úr tveimur rannsóknum á lungnkrabbameini af flöguþekjugerð sem er ekki af smáfrumugerð (CA209017 og CA209063) voru algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 10\%$  sjúklinga) þreyta (33%), minnkuð matarlyst (15%) og ógleði (12%). Yfirleitt voru aukaverkanirnar vægar eða í meðallagi alvarlegar (1. eða 2. stig).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í sameinuðum niðurstöðum ( $n=248$ ) í CA209017 og CA209063 eru taldar upp í töflu 2. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir alvarleika, þær alvarlegustu eru taldar upp fyrst.



**Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum með lungnakrabbamein af flöguþekjugerð sem er ekki af smáfrumgerð sem fá meðferð með nivolumabi 3 mg/kg (CA209017 og CA209063)**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Sjaldgæfar	berkjubólga, sýking í efri öndunarvegi
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</b>	
Sjaldgæfar	traffrumnaeitlabólga með drepi (Kikuchi lymphadenitis)
<b>Önæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi, viðbrögð við innrennsli
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils
Sjaldgæfar	nýrnahettubílun, bólga í skjaldkirtli
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	úttaugakvilli, höfuðverkur, sundl
Sjaldgæfar	vöðvaslensheilkenni, fjöltaugataugakvilli
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	hraðsláttur
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	æðabólga
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	lungnabólga, mæði, hósti
Sjaldgæfar	lungnaíferð
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	ógleði
Algengar	niðurgangur, munnbólga, uppköst, kviðverkur, hægðatregða, munnþurrkur
Sjaldgæfar	ristilbólga, sár í skeifugörn
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	útbrot, kláði
Sjaldgæfar	ofsakláði
<b>Stoðvefur og stoðkerfi</b>	
Algengar	stoðkerfisverkir <sup>a</sup> , liðverkir
Sjaldgæfar	fjölvöðvagigt
<b>Nýru og þvægfæri</b>	
Sjaldgæfar	píplu og millivefsnýrnabólga, nýrnabilun
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkani á íkomustað</b>	
Mjög algengar	þreyta
Algengar	hiti, bjúgur
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	hækkað AST <sup>b</sup> , hækkað ALT <sup>b</sup> , hækkaður alkalískur fosfatasi <sup>b</sup> , hækkað kreatínín <sup>b</sup> , fækkun eítillfrumna <sup>b</sup> , fækkun blóðflagna <sup>b</sup> , minnkaður blóðrauði <sup>b</sup> , hækkun á kalsíum í blóði <sup>b</sup> , lækkun á kalsíum í blóði <sup>b</sup> , hækkun á kalíum í blóði <sup>b</sup> , lækkun á kalíum í blóði <sup>b</sup> , lækkun á magnesíum í blóði <sup>b</sup> , lækkun á natríum í blóði <sup>b</sup>
Algengar	hækkað heildarbilirúbín <sup>b</sup> , lækkun á heildarfjölda daufkyrninga (ANC) <sup>b</sup> , hækkun á magnesíum í blóði <sup>b</sup> , hækkun á natríum í blóði <sup>b</sup>
Sjaldgæfar	hækkun lípasa, hækkun amýlása

<sup>a</sup> Stoðkerfisverkir er hugtak sem nær yfir bakverk, beinverki, stoðkerfisverk í brjósti, óþægindi í stoðkerfi, vöðvaverk, hálsverk, verk í útlimum, verk í kjálka, verk í mænu.

<sup>b</sup> Tíðni endurspeglar hlutfall sjúklunga þar sem niðurstöður rannsókna hafa versnað frá upphafsgildi. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum; óeðlilegar rannsóknaniðurstöður“ hér á eftir.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar um eftirfarandi ónæmistengdar aukaverkanir eru byggðar á sjúklingum sem fengu nivolumab 3 mg/kg í tveimur rannsóknum á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (CA209017 og CA209063, sjá kafla 5.1). Leiðbeiningar um meðferð þessara aukaverkana er lýst í kafla 4.4.

### Ónæmistengd lungnabólga

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var tíðni lungnabólgu þ.m.t. millivefslungnasjúkdóms, 5,2% (13/248). Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 2,8% (7/248) og 3. stigs tilvikum hjá 1,6% (4/248) sjúklinga. Ekki var greint frá 4. eða 5. stigs tilvikum í þessum rannsóknum. Í 1. stigs rannsókninni MDX1106-03 var greint frá lungnabólgu hjá 3/37 sjúklingum (8,1%) með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem fengu nivolumab 3 mg/kg, þ.m.t. 4. stigs tilvik hjá 1 sjúklingi.

Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 11,6 vikur (á bilinu: 2,6-85,1). Ellefu sjúklingar fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg jafngildi prednisóns) miðgildi upphafsskammts var 1,1 mg/kg (á bilinu: 0,5-4,0) í samtals 4,3 vikur (miðgildi) (á bilinu: 0,6-13,1). Átta sjúklingar, þ.m.t. 4 sjúklingar með 3. stigs tilvik þurftu að hætta alfarið meðferð með nivolumabi vegna lungnabólgu. Hjöðnun varð hjá samtals 13 sjúklingum þar sem miðgildistími fram að hjöðnum var 3,9 vikur (á bilinu: 0,6-13,4).

### Ónæmistengd ristilbólga

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var tíðni niðurgangs eða ristilbólgu 9,3% (23/248). Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 2% (5/248) og 3. stigs tilvikum hjá 1,6% (4/248) sjúklinga. Í rannsóknunum var ekki greint frá 4. eða 5. stigs tilvikum.

Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 5,6 vikur (á bilinu: 0,1-91,0). Þrír sjúklingar, þ. á m. 2 sjúklingar með 3. stigs aukaverkun, fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg jafngildi prednisóns) miðgildi upphafsskammts var 0,6 mg/kg (á bilinu: 0,4-1,3) í 2,0 vikur (miðgildi) (á bilinu: 1,4-14,1). Einn sjúklingur með 3. stigs niðurgang þurfti að hætta alfarið meðferð með nivolumabi. Hjöðnun varð hjá 19 sjúklingum (83%) með miðgildistíma fram að hjöðnun 2,0 vikur (á bilinu: 0,1-31,0).

### Ónæmistengd lifrabólga

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var tíðni óeðlilegra lifrarprófa 1,2% (3/248). Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 0,4% (1/248) sjúklinga. Í rannsóknunum var ekki greint frá 3 -5. stigs tilvikum.

Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 25,1 vika (á bilinu: 4,1-31,1). Enginn þessara sjúklinga fékk háskammta barksterameðferð. Einn sjúklingur þurfti að hætta alfarið meðferð með nivolumabi vegna 2. stigs hækkunar transamínasa. Hjöðnun varð hjá 2 sjúklingum (67%) með miðgildistíma fram að hjöðnun 4,1 viku (á bilinu: 2,9-22,3<sup>+</sup>); <sup>+</sup> þýðir að mæling er takmörkuð (censored observation).

### Ónæmistengd nýrnabólga og nýrnabilun

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var tíðni nýrnabólgu eða nýrnabilunar 3,2% (8/248). Greint var frá 2 stigs tilvikum hjá 1,2% (3/248) og 3. stigs tilvikum hjá 0,4% (1/248) sjúklinga. Í rannsóknunum var hvorki greint frá 4. né 5. stigs nýrnabólgu eða nýrnabilun.

Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkun kom fram var 10,5 vikur (á bilinu 2,1-27,0). Tveir sjúklingar, þ.m.t. einn sjúklingur sem var með 3. stigs tilvik (piplu og millivefsnýrnabólgu), fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg jafngildi prednisóns) miðgildi upphafsskammts var 0,8 mg/kg (á bilinu: 0,5-1,2) í 5,3 vikur (miðgildi) (á bilinu: 0,9-9,7). Hjöðnun varð hjá 5 sjúklingum (71%) þ. á m. 3. stigs tilvikið, með miðgildistíma fram að hjöðnun 5,9 vikur (á bilinu: 0,7-37,6<sup>+</sup>); <sup>+</sup> þýðir að mæling er takmörkuð (censored observation).

### Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var tíðni skjaldkirtilsraskana, þ. á m. vanstarfsemi skjaldkirtils eða bólga í skjaldkirtli, 4,4% (11/248). Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 3,6% (9/248) sjúklinga. Ekki var greint frá tilvikum skjaldkirtisraskana af 3. -5. stigi. Tíðni nýrnaheittubílnar var 0,4% (1/248, 3. stig). Í rannsóknunum var ekki greint frá heiladingulsbólgu, sykursýki eða ketónblóðsýringu af völdum sýkursýki.

Miðgildistími þar til þessir innkirtlakvillar komu fram var 17,8 vikur (á bilinu: 6,1-33,1). Þrír sjúklingar, þ. á m. sjúklingurinn með 3. stigs nýrnaheittubílnun, fengu háskammta barksterameðferð (a.m.k. 40 mg jafngildi prednísóns) miðgildi upphafsskammts var 1,1 mg/kg (á bilinu: 0,5-1,3) í 2,7 vikur (á bilinu: 0,6-4,6). Sjúklingurinn með 3. stigs tilvikið þurfti að hætta alfarið meðferð með nivolumabi. Hjöðnun varð hjá 6 sjúklingum (50%) með miðgildistíma fram að hjöðnun 20,6 vikur (á bilinu: 0,4-47,6<sup>+</sup>); <sup>+</sup> þýðir að mæling er takmörkuð (censored observation).

### Ónæmistengd útbrot

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var tíðni útbrot 12,1% (30/248). Greint var frá 2. stigs tilvikum hjá 1,6% (4/248) og 3. stigs tilvikum hjá 0,8% (2/248) sjúklinga. Í rannsóknunum var ekki greint frá 4. og 5. stigs útbrotum.

Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkun kom fram var 8,1 vika (á bilinu: 0,3-51,9). Enginn þessarra sjúklinga fékk háskammta barkstrameðferð. Tveir sjúklingar (1 með 2. stigs útbrot og 1 með 3. stigs útbrot) þurftu að hætta alfarið meðferð með nivolumabi. Hjöðnun varð hjá 24 sjúklingum (83%), þ. á m. voru 2 sjúklingar með 3. stigs tilvik, með miðgildistíma fram að hjöðnun 5,7 vikur (á bilinu: 0,1- 46,9<sup>+</sup>); <sup>+</sup> þýðir að mæling er takmörkuð (censored observation).

### Viðbrögð við innrennsli

Í rannsóknum CA209066 og CA209037 var tíðni ofnæmis/viðbragða við innrennsli 1,6% (4/248). Greint var frá bráðaofnæmisviðbrögðum af 3. stigi hjá 1 sjúklingi og ofnæmi af 4. stigi hjá 1 sjúklingi og leiddu bæði þessi tilvik til þess að notkun lyfsins var hætt og gengu til baka eftir meðferð.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Í rannsóknum CA209017 og CA209063 var hlutfall sjúklinga þar sem breyting varð frá upphafsgildi í 3. eða 4. stigs óeðlilegar rannsóknaniðurstöður eftirfarandi: 13,2% með fækkun eítílfrumna, 9% með lækkað natríum í blóði, 2,9% með hækkað kalsíum og kalíum í blóði, 2,5% með minnkaðan blóðrauða (allt 3. stigs), 2% með lækkað kalíum í blóði, 1,6% með fækkun daufkyrninga, 1,3% með lækkað magnesíum í blóði, 1,2% með lækkað kalsíum í blóði, 0,8% með hækkað heildarbilirúbín og 0,4% með hækkað AST, fækkun blóðflagna, hækkað magnesíum og natríum í blóði. Hækkun ALT, alkalísk fosfataasa og kreatínins að 3. eða 4. stigi sást ekki.

Í rannsókn CA209017 var oftast greint frá blóðkalsíumhækkun hjá nivolumabhópnum (31/130, 24%) heldur en hjá docetaxelhópnum (9/124, 7%). Nákvæm orsök er ekki þekkt. Þótt ekki hafi verið greint frá kalkvakaóhófi í rannsókn CA209017 má hafa kalkvakaóhóf í huga sérstaklega ef það tengist blóðfosfatlækkun (sem greint var frá hjá 6 sjúklingum með blóðkalsíumhækkun í rannsókninni).

### Ónæmissmyndun

Eins og við á um öll lækningaprótein eru líkur á ónæmissvörun gegn nivolumabi. Af þeim 497 sjúklingum sem fengu nivolumab 3 mg/kg á tveggja vikna fresti og hægt var að meta með tilliti til mótefna gegn lyfinu mældist 51 sjúklingur (10,3%) jákvæður með tilliti til mótefna gegn lyfinu (treatment-emergent anti-drug-antibodies) mælt með ECL (electrochemiluminescent) greiningu. Aðeins 4 (0,8%) sjúklingar voru viðvarandi jákvæðir. Hlutleysandi mótefni greindust aðeins hjá 5 (1,0% af heildinni) af þeim sem voru með mótefni gegn lyfinu. Engar vísbendingar voru um breytingar á lyfjahlöðum eða eitruverkanir í tengslum við þróun mótefnis gegn lyfinu.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofskömmunar í klínískum rannsóknum. Ef ofskömmun á sér stað verður að hafa náði eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótEfni. ATC-flokkur: L01XC17.

#### Verkunarháttur

Nivolumab er einstofna ónæmisglóbúlín G4 (IgG4) mótEfni (HuMAb) úr mönnum sem binst PD-1 (programmed death-1) viðtaka og hamlar víxlverkunum við PD-L1 og PD-L2. PD-1 viðtakinn gegnir neikvæðu hlutverki varðandi virkni T-frumna og sýnt hefur verið fram á að hann eigi þátt í stjórnun ónæmissvörunar T-frumna. Tenging PD-1 við bindlana PD-L1 og PD-L2 sem eru tjáðir í frumum með mótEfnavaka og sem geta verið tjáðir í æxlum eða öðrum frumum í örumhverfi æsla, hamlar T-frumufjölgun og cýtókínseytingu. Nivolumab eflir T-frumusvörun þ.m.t. æxlissvörun með því að hamla PD-1 tengingu við PD-L1 og PD-L2 bindla. Í einsgena músalíkani dró úr æxlisvexti við hömlun á PD-1 virkni.

#### Verkun og öryggi

##### Slembuð 3. stigs rannsókn, samanburður við docetaxel (CA209017)

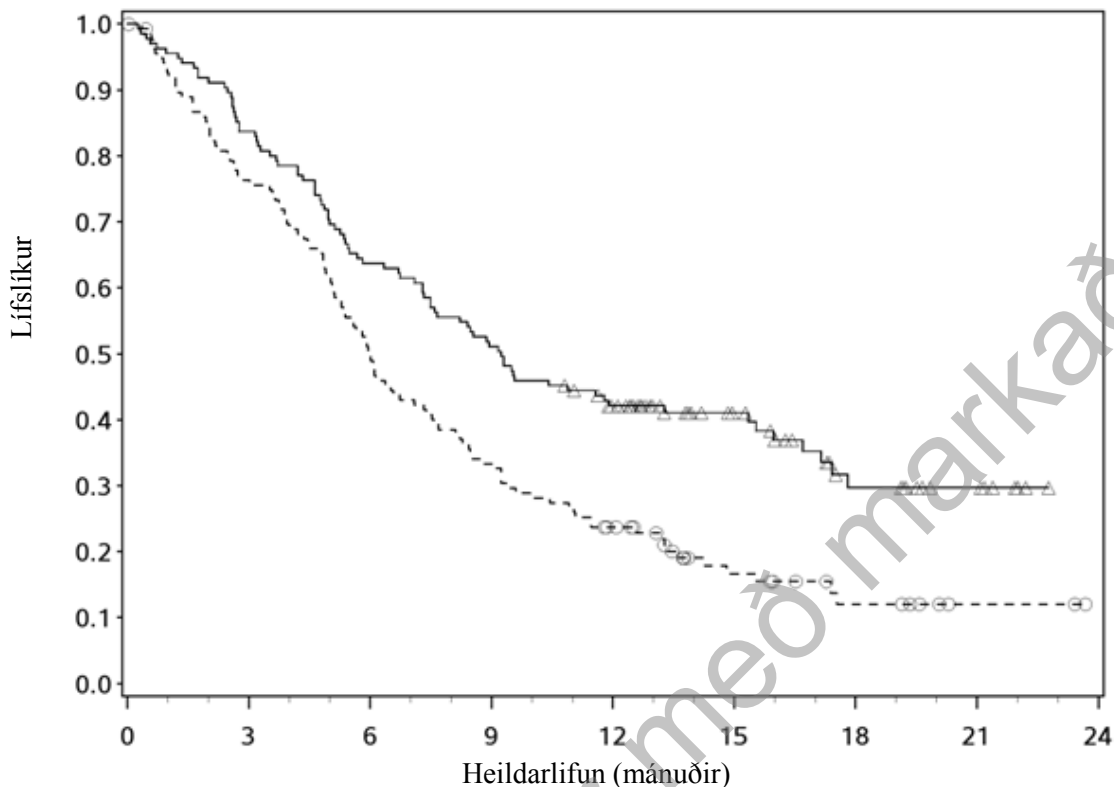
Öryggi og verkun nivolumabs 3 mg/kg, sem einlyfjameðferð við lungnakrabbameini af flöguþekjurgerð, langt gengnu eða með meinvörpum, var metið í 3. stigs, slembaðri opinni rannsókn (CA209017). Rannsóknin náði til sjúklinga (18 ára og eldri) sem sjúkdómurinn hafði versnað hjá á meðan eða eftir eina fyrri tvílyfja krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platinu og ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor 0 eða 1. Sjúklingar voru skráðir í rannsóknina óháð PD-L1 stöðu. Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm með einkennum eða ómeðhöndluð meinvörp í heila voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingar með meinvörp í heila, sem búíð var að meðhöndla, gátu tekið þátt ef taugafræðilegir þættir voru orðnir eins og við upphaf a.m.k. 2 vikum fyrir skráningu í rannsókn og þeir voru annaðhvort ekki á meðferð með barksterum eða á stöðugum eða lækkanði skammti af <10 mg prednisón eða jafngildi þess á sólarhring.

Alls 272 sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort nivolumab 3 mg/kg (n = 135) gefið í bláæð á 60 mínútum á tveggja vikna fresti eða docetaxel (n = 137) 75 mg/m<sup>2</sup> á þriggja vikna fresti. Meðferð var haldið áfram meðan klínískur ávinningur var af meðferðinni eða þar til meðferðin þóldist ekki lengur. Mat á æxlum samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), var gert 9 vikum eftir slembiröðun og haldið áfram á 6 vikna fresti eftir það. Aðalútkomumælingar verkunar var heildarlifun. Aðrar aðalútkomumælingar verkunar voru hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate (ORR)) samkvæmt mati rannsóknarlæknis og lifun án versunar. Að auki var bæting einkenna metin og til þess notaður einkennakvarði lungnakrabbameins meðaltalskvarði einkennabyrði (Lung Cancer Symptom Score (LCSS) average symptom burden index) og almennt heilsufarsástand var metið samkvæmt EQ-5D-Visual Analogue Scale (mælitæki til að mæla heilsutengd lífsgæði).

Jafnvægi var á einkennum hjá hópunum við upphaf. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 39-85) með 44% ≥65 ára og 11% ≥75 ára. Meirihluti sjúklinga voru hvítir (93%) og karlar (76%). Þrjátíu og eitt prósent var með ágengan sjúkdóm sem var besta svörun við nýjustu fyrri meðferð og 45% fengu nivolumab innan 3 mánaða frá því að nýjustu fyrri meðferð lauk. Við upphaf var ECOG færnis skor 0 (24%) eða 1 (76%).

Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun eru sýnd á mynd 1.

**Mynd 1: Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun (CA209017)**



Fjöldi einstaklinga í hættu

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 (tilvik: 86/135), miðgildi og 95% CI : 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (tilvik : 113/137), miðgildi og 95% CI : 6,01 (5,13; 7,33)

Ávinningur varðandi heildarlifun var með samræmdum hætti hjá öllum undirhópum sjúklinga. Ávinningur varðandi lífslíkur var óháður því hvort sjúklingar voru með æxli sem voru flokkuð PD-L1 neikvæð eða PD-L1 jákvæð (markgildi PD-L1 tjáningar í æxlisfrumuhimnu 1%, 5% eða 10%). Samt sem áður hefur ekki verið varpað ljósi á hlutverk þessa merkiefnis (biomarker) (PD L1 tjáning) að fullu.

Í rannsókn CA209017 var takmarkaður fjöldi sjúklinga  $\geq 75$  ára (11 í nivolumabhópnum og 18 í docetaxelhópnum). Nivolumab sýndi tölulega minni áhrif á heildarlifun (áhættuhlutfall 1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), lifun án sjúkdómsversnunar (áhættuhlutfall =1,76; 95%-CI: 0,77; 4,05 ) og hlutlægt svörunarhlutfall (9,1% á móti 16,7%). Vegna smæðar úrtaks er ekki hægt að draga endanlegar niðurstöður út frá þessum upplýsingum.

Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 3.

**Tafla 3: Niðurstöður verkunar (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Heildarlifun</b>		
Tilvik	86 (63,7)	113 (82,5)
Áhættuhlutfall		0,59
96,85% CI		(0,43; 0,81)
p-gildi		0,0002
Miðgildi (95% CI) mánuðir	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tíðni (95% CI) við 12 mánuði	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
<b>Staðfest hlutlæg svörun</b>		
(95% CI)	27 (20,0%)	12 (8,8%)
Hlutfallslíkindi (95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
p-gildi	2,64 (1,27; 5,49)	0,0083
Fullkomin svörun (CR)	1 (0,7%)	0
Hlutasvörun (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stöðugur sjúkdómur (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Lengd svörunar (miðgildi)</b>		
Mánuðir (á bilinu)	Ekki náð (2,9 – 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Tími fram að svörun (miðgildi)</b>		
Mánuðir (á bilinu)	2,2 (1,6 – 11,8)	2,1 (1,8 – 9,5)
<b>Lifun án sjúkdómsversunar</b>		
Tilvik	105 (77,8)	122 (89,1)
Áhættuhlutfall		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-gildi		< 0,0004
Miðgildi (95% CI) (mánuðir)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tíðni (95% CI) við 12 mánuði	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Hlutfall bætingar sjúkdómstengdra einkenna samkvæmt einkennakvarða lungnakrabbameins (LCSS) var svipað hjá hópnum sem fékk nivolumab (18,5%) og hópnum sem fékk docetaxel (21,2%). Meðaltalsgildi samkvæmt EQ-VAS jókst með tímanum fyrir báða meðferðarhópana, sem bendir til betra almenns heilsufarsástands sjúklinga sem eru áfram á meðferð.

### 2. stigs einarma rannsókn (CA209063)

Rannsókn CA209063 var einarma, opin gerð á 117 sjúklingum, með lungnakrabbamein af flöguþekjugerð sem er ekki af smáfrumugerð og er langt gengið frá upptökum eða með meinvörpum, sem höfðu fengið tvær eða fleiri meðferðir; að öðru leyti voru sömu viðmið um þátttöku og í rannsókn CA209017. Heildarsvörunarhlutfall nivolumabs 3 mg/kg var 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), miðgildi heildarlifunar var 8,21 mánuður (95% CI: 6,05-10,9 mánuðir) og miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 1,87 mánuðir (95% CI 1,77-3,15 mánuðir). Lifun án versunar sjúkdóms var mælt samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Áætluð tíðni 1-árs lifunar var 41%.

### Öryggi og verkun hjá öldruðum

Enginn heildarmunur var á verkun og öryggi hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) og yngri sjúklingum ( $< 65$  ára). Niðurstöður frá sjúklingum 75 ára og eldri eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir varðandi þennan hóp.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á nivolumab hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja föstum æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf nivolumabs eru línuleg á skammtabilinu 0,1 til 10 mg/kg. Margfeldis meðaltal úthreinsunar nivolumabs var 9,5 ml/klst., endanlegur helmingunartími var 26,7 dagar og meðalútsetning 75,3 µg/ml við stöðuga þéttni eftir gjöf nivolumabs 3 mg/kg á 2 vikna fresti, byggt á greiningu á lyfjahvörfum.

Kreatínínúthreinsun nivolumabs jókst með aukinni líkamsþyngd. Skammtur sem er staðlaður samkvæmt líkamsþyngd veldur u.þ.b. samfelldri lágþéttni við jafnvægi á breiðu bili líkamsþyngdar (34-162 kg).

Umbrotsleiðum nivolumabs hefur ekki verið lýst. Gert ráð fyrir að nivolumab brotni niður í lítil peptíð og aminosýrur eftir efnasundrunarferli á sama hátt og innrænt IgG.

### Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahvörfum bendir til þess að enginn munur sé á úthreinsun nivolumabs eftir aldri, kyni, kynþætti, æxlisgerð, æxlisstærð og skertri lifrarstarfsemi. Þótt ECOG staða, gauksliunarhraði í upphafi, albúmín, líkamsþyngd og vægt skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á úthreinsun nivolumabs voru þau ekki klínískt marktæk.

### Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum voru áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun nivolumabs metin hjá sjúklingum með vægt skerta (GFR < 90 og ≥ 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), meðalskerta (GFR < 60 og ≥ 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) eða verulega skerta (GFR < 30 og ≥ 15 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) nýrnastarfsemi borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (GFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>; n = 342). Enginn munur sem skiptir klínísku máli á úthreinsun nivolumabs var hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum voru áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun nivolumabs metin hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín 1,0 × til 1,5 × eðlileg efri mörk eða AST > eðlileg efri mörk samkvæmt viðmiðum National Cancer Institute á truflun á lifrarstarfsemi; n = 92) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín og AST ≤ eðlileg efri mörk; n = 804). Enginn klínískt mikilvægur munur á úthreinsun nivolumabs kom fram hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Nivolumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta (heildarbilirúbín > 1,5 × til 3 × eðlileg efri mörk og öll AST hækkun) og verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín > 3 × eðlileg efri mörk og öll AST hækkun) (sjá kafla 4.2).

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í þungunarlíkani dýra af músasett hefur verið sýnt fram á að hömlun PD-L1 boða truflri þol fyrir fósturinu og auki fósturdauða. Áhrif nivolumabs á þroska fyrir og eftir fæðingu voru metin hjá öpum sem fengu nivolumab tvisvar í viku frá upphafi líffæramyndunar á fyrsta þriðjungi meðgöngu og fram að fæðingu, við útsetningu sem var 8 föld eða 35 föld útsetning við klínískan 3 mg/kg skammt nivolumabs (byggt á AUC). Skammtaháð aukning á fósturlátum og aukin dánartíðni nýbura kom fram við upphaf seinasta þriðjungs.

Hin afkvæmi kvendýranna sem fengu nivolumab lifðu fram að áætluðum meðgöngulokum án meðferðartengdra klínískra einkenna, breytinga á eðlilegum þroska, áhrifa á líffæraþyngd, eða sýnilegra og smásærra meinafræðilegra breytinga. Niðurstöður vaxtarskráa sem og vanskapandi, taugaatferlis, ónæmis og klínískt meinafræðilegra þátta á 6 mánaða tímabili eftir fæðingu voru sambærilegar við þætti viðmiðunarhóps. Byggt á verkunarhætti getur útsetning fósturs fyrir nivolumabi þó aukið hættu á þróun ónæmistengdra raskana eða breytt eðlilegri ónæmissvörun og greint hefur verið frá ónæmistengdum röskunum hjá PD 1,, knockout“ músunum.

Rannsóknir á frjóssemi hafa ekki verið gerðar á nivolumab.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat díhýdrat  
Natríumklóríð  
Mannítól (E421)  
Pentetsýra (tvíetýlenþríamínþentaediksýra)  
Pólýsorbit 80  
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)  
Saltsýra (til að stilla pH)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Innrennsli Nivolumab BMS má ekki fara fram samhliða og með sömu innrennislínu og önnur lyf.

### 6.3 Geymsluþol

#### Órofið hettuglas

2 ár.

#### Eftir opnun

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að gefa lyfið tafarlaust með innrennsli þegar það hefur verið opnað eða þynna það strax og gefa með innrennsli jafnskjótt og það hefur verið þynnt.

#### Þegar innrennislislausnin hefur verið útbúin

Út frá örverufræðilegum sjónarmiðum skal nota lyfið strax  
Ef það er ekki notað strax hefur verið sýnt fram á að efnafræðilegan og efnislegan stöðugleika Nivolumab BMS við notkun í 24 klst. við 2°-8°C og varið gegn ljósi og að hámarki í 4 klst við 20°-25°C og í birtu (timi lyfjagjafar á að vera inni í þessu 4 klst. tímabili af heildar 24 klst.).

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun innrennislislyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

4 ml af þykkni í 10 ml hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (húðað bútýlgúmmí) og dökkbláu smelluloki (ál). Pakkning með einu hettuglasi.

10 ml af þykkni í 10 ml hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (húðað bútýlgúmmí) og gráu smelluloki (ál). Pakkning með einu hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.



## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Starfsfólk sem hefur fengið þjálfun í blöndun lyfsins í samræmi við reglur um góðar starfsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar, skal undirbúa lyfjagjöfina.

### Undirbúningur og lyfjagjöf

#### Útreikningur á skammtastærð

**Ávísaður skammtur** er gefinn upp í mg/kg. Heildarskammtur sjúklings er reiknaður út samkvæmt þessum ávísaða skammti. Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas af Nivolumab BMS fyrir heildarskammt sjúklings.

- Heildarskammtur nivolumabs í mg = þyngd sjúklings í kg × ávísaður skammtur í mg/kg.
- Magn Nivolumab BMS þykkis til þess að útbúa skammtinn (ml) = heildarskammtur í mg, deilt með 10 (styrkur Nivolumab BMS þykkisins er 10 mg/ml).

#### Undirbúningur innrennslisgjafar

Gætið þess að vinna með smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin. Innrennslislausnina á að útbúa í lagskiptu loftflæði (laminar flow) undir skyggni eða í öryggisskáp, með hefðbundnum varúðarráðstöfunum fyrir örugga meðhöndlun stungulyfja.

Nivolumab BMS er ætlað til notkunar í bláæð, annaðhvort:

- óþynnt, eftir að það hefur verið fært í innrennslislát með viðeigandi sæfðri sprautu eða
- eftir þynningu í allt að 1 mg/ml. Endanlegur styrkur á að vera á bilinu 1 til 10 mg/ml. Til þynningar á Nivolumab BMS þykkni má nota annaðhvort:
  - natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, eða
  - 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyf, lausn.

#### 1. ÞREP

- Skoðið Nivolumab BMS þykknið með tilliti til agna og mislitunar. Hristið ekki hettuglasið. Nivolumab BMS þykkni er tær/ópallýsandi, litlaus/fölgulur vökvi sem getur innihaldið örfáar léttar agnir.
- Dragið viðeigandi magn af Nivolumab BMS þykkni upp með þar til gerðri sæfðri sprautu.

#### 2. ÞREP

- Færið þykknið í sæfða, lofttæmda glerflösku eða ílát fyrir lyf til notkunar í bláæð (PVC eða polyolefín).
- Ef við á skal þynna lausnina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Blandið innrennslisvökvann varlega með því að sveifla glasinu lítið eitt. Hristið ekki.

#### Lyfjagjöf

Nivolumab BMS innrennsli má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né hraðri innspýtingu (bolus).

Nivolumab BMS innrennsli á að gefa í bláæð á 60 mínútum.

Nivolumab BMS innrennsli á hvorki að gefa samtímis né með sömu innrennslislöngu og önnur lyf.

Notið sér slöngu fyrir innrennslið.

Innrennslið skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslissetti sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2-1,2 µm).

Nivolumab BMS innrennslislausn er samrýmanleg við PVC og polyolefín ílát, glerglös, PVC innrennslisett og polyetersúlfonsiur í innrennslislínunni með gatastærð 0,2 mícrom til 1,2 mícrom.

Í lok nivolumabs innrennslisins á að skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.

Förgun

Ekki á að geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1026/001-002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Nivolumab BMS verða markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ. á m. varðandi samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar. Markmið með fræðsluáætluninni er að auka þekkingu á hugsanlegum ónæmistengdum aukaverkunum sem tengjast notkun Nivolumab BMS, meðferð þeirra og að auka skilning sjúklinga eða

umönnunaraðila þeirra á vísbendingum og einkennum sem skipta máli svo hægt sé að greina aukaverkanir snemma.

Markaðsleyfishafinn á að tryggja að í hverju landi sem Nivolumab BMS er markaðssett í, verði læknum og sjúklingum/umönnunaraðilum sem gert er ráð fyrir að ávísu og noti Nivolumab BMS séð fyrir eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Öryggiskort fyrir sjúkling

**Fræðsluefni fyrir lækna** á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins
- Leiðbeiningar um meðferð aukaverkana

Leiðbeiningar um meðferð aukaverkana á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Mikilvægar upplýsingar (t.d. alvarleiki, umfang, tíðni, tími þar til aukaverkunin kemur fram, hvernig aukaverkunin gengur til baka ef það á við) um eftirfarandi aukaverkanir:
  - Ónæmistengd lungnabólga
  - Ónæmistengd ristilbólga
  - Ónæmistengd lifrabólga
  - Ónæmistengd nýrnabólga eða nýrnabilun
  - Ónæmistengdir innkirtlakvillar
  - Ónæmistengd útbrot
  - Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir
- Nánari upplýsingar um hvernig lágmarka megi þessar aukaverkanir með viðeigandi eftirliti og meðhöndlun
- **Öryggiskort sjúklings** á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
- Að meðferð með Nivolumab BMS geti aukið hættu á:
  - Ónæmistengdri lungnabólgu
  - Ónæmistengdri ristilbólgu
  - Ónæmistengdri lifrabólgu
  - Ónæmistengdri nýrnabólgu eða nýrnabilun
  - Ónæmistengdum innkirtlakvillum
  - Ónæmistengdum útbrotum
  - Öðrum ónæmistengdum aukaverkunum
- Einkenni aukaverkana og hvenær eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanna
- Samskiptaupplýsingar um lækninn sem ávísar Nivolumab BMS

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>1. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Markaðsleyfishafi á að leggja fram endanlega skýrslu um rannsókn CA209017: slembuð 3. stigs rannsókn á samanburði nivolumabs og docetaxel hjá sjúklingum með lungnakrabbamein af flöguþekjugerð, langt gengið eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan eða eftir eina fyrri tvílyfja krabbameinslyfjameðferð sem byggði á platínu.</p>	<p>Uppfærð gögn á að leggja fram fyrir 31. desember 2015</p>
<p>2. Rannsaka frekar gildi merkiefna (biomarkers) til að segja fyrir um verkun nivolumabs, einkum:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Að halda áfram athugun á hagstæðasta markgildi fyrir PD-L1 jákvæðni byggt á núverandi greiningaræðferð til þess að varpa frekara ljósi á forspárgildi þess varðandi verkun nivolumabs. Þessar greiningar verða gerðar á rannsóknum CA209037 og CA209066 hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli.</li> <li>2. Að rannsaka frekar gildi merkiefna annað en stöðu PD-L1 tjáningar í æxlisfrumuhimnu með mótefnalitun (t.d. aðrar æðferðir/greiningar og tengd markgildi sem gætu reynst næmari og sérhæfðari í að segja fyrir um svörun við meðferð sem byggist á PD-L1, PD-L2, eitilfrumum í æxli með mælingu á CD8+T þéttni, RNA einkenni (signature) o.fl.) sem segir fyrir um verkun nivolumabs. Þessi greining á viðbótarmerkiefnum er í tengslum við rannsókn CA209-038 og rannsókn CA209-066.</li> <li>3. Að rannsaka frekar eftir veitingu markaðsleyfis tengsl PDL-1 og PDL-2 tjáningar í 1. stigs rannsóknum (CA209009, CA209038 og CA209064).</li> <li>4. Að rannsaka frekar greiningu á tengslum PDL-1 og PDL-2 tjáningar í rannsókn CA209-066.</li> <li>5. Að rannsaka frekar eftir veitingu markaðsleyfis hugsanlegar breytingar á PD-L1 stöðu æxlis meðan á meðferð stendur og/eða framgang æxlis í rannsóknum CA209-009, CA209-038 og CA209-064.</li> </ol>	<p>30. september 2015</p> <p>30. september 2017</p> <p>31. mars 2017</p> <p>31. desember 2017</p> <p>30. september 2017</p>

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Nivolumab BMS 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
nivolumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 10 mg nivolumab.  
Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 40 mg nivolumab.  
Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg nivolumab.

### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: natríumsítrat díhýdrat, natríumklóríð, mannítól (E421), pentetsýra, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

1 hettuglas

### 5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/15/1026/001 40 mg hettuglas  
EU/1/15/1026/002 100 mg hettuglas

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nivolumab BMS 10 mg/ml sæft þykkni  
nivolumab  
notkun i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. ANNAÐ**

Einungis einnota.

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nivolumab BMS 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn nivolumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Nauðsynlegt er að hafa sjúklingakortið meðferðis á meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nivolumab BMS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nivolumab BMS
3. Hvernig nota á Nivolumab BMS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nivolumab BMS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Nivolumab BMS og við hverju það er notað

Nivolumab BMS er lyf við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (tegund lungnakrabbameins) hjá fullorðnum. Það inniheldur virka efnið nivolumab, sem er einstofna mótefni, próteintegund sem er hönnuð þannig að hún þekkir og binst sérstökum markefnum í líkamanum.

Nivolumab binst markpróteini sem kallast PD-1 viðtakar (programmed death-1) sem getur lokað fyrir virkni T-frumna (tegund hvíttra blóðkorna sem mynda hluta ónæmiskerfisins, eðlilegar varnir líkamans). Með því að bindast við PD-1 blokkar nivolumab virkni þess og kemur í veg fyrir að það loki fyrir T-frumurnar. Þetta stuðlar að aukinni virkni þeirra gegn lungnakrabbameinsfrumum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Nivolumab BMS

##### Ekki má nota Nivolumab BMS

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir nivolumab eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“). **Ræddu við lækninn** ef þú ert ekki viss.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Nivolumab BMS er notað þar sem það getur valdið:

- **Lungnavandamálum** t.d. öndunarerfiðleikum eða hósta. Þetta geta verið merki um bólgu í lungum (lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur).
- **Niðurgangi** (vatnskenndar, lausar eða mjúkar hægðir) eða einkenni **bólgu í þörmum** (ristilbólga) t.d. kviðverkur og slím eða blóð í hægðum.
- **Lifrabólgu**. Einkenni lifrabólgu geta meðal annars verið óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi, gulleit augnhvíta eða húð (gula), verkur hægra megin í kvið eða þreyta.
- **Bólgu eða vandamálum í nýrum**. Einkenni geta meðal annars verið óeðlilegar niðurstöður úr prófum á nýrnastarfsemi eða minnkað þvagmagn.
- **Vandamálum í kirtlum sem framleiða hormón** (meðal annars heiladingull, skjaldkirtill og nýrnahettur) sem getur haft áhrif á starfsemi þessara kirtla. Einkenni vanstarfsemi þessara kirtla

geta meðal annars verið þreyta (óhemjumikil þreyta), breytingar á þyngd eða höfuðverkur og sjóntruflanir.

- **Sykursýki** (einkennin eru meðal annars óvenjumikill þorsti, mikil aukning á þvagmagni, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, þreytutilfinning, syfja, slappleiki, depurð, pírringur og almenn vanlíðan) eða **ketónblóðsýring af völdum sykursýki** (uppsöfnun sýru í blóði).
- **Bólga í húð** sem getur valdið útbrotum og kláða

**Látið lækinn tafarlaust vita** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram eða ef þau versna. **Ekki reyna sjálf(ur) að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum.** Læknirinn getur hugsanlega

- gefið þér önnur lyf til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla og draga úr einkennum
- frestað næsta skammt af Nivolumab BMS
- hætt alfarið meðferð með Nivolumab BMS

Athugið að einkennin **geta stundum verið síðbúin** og komið fram vikum eða mánuðum eftir síðasta skammt. Læknirinn kannar almennt heilsufar þitt áður en meðferð hefst. Einnig verða **blóðsýni** tekin meðan á meðferðinni stendur.

**Athugaðu hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Nivolumab BMS**

- ef þér hefur verið sagt að **krabbameinið hafi dreifst til heilans**
- ef þú ert með **sjálfsnæmissjúkdóm** (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur)
- ef þú ert með sögu um **bólgu í lungum**
- ef þú hefur tekið **lyf til að bæla ónæmiskerfið.**

### **Börn og unglingar**

Nivolumab BMS á ekki að nota hjá börnum yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nivolumab BMS**

**Áður en þú færð Nivolumab BMS skaltu láta lækinn vita** ef þú notar lyf sem bæla ónæmiskerfið, eins og barkstera, þar sem þau lyf geta truflað áhrif Nivolumab BMS. Þegar þú ert á meðferð með Nivolumab BMS gætir þú engu að síður fengið barkstera hjá læknum til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum sem þú getur fengið meðan á meðferðinni stendur og þetta hefur ekki áhrif á verkun lyfsins.

**Látið lækinn vita** um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. **Ekki má nota önnur lyf** meðan á meðferðinni stendur nema ræða fyrst við lækinn.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

**Segðu læknum frá því** ef þú ert eða gætir hugsanlega verið barnshafandi, ef þú ráðgerir að verða barnshafandi eða ert með barn á brjósti.

**Ekki má nota Nivolumab BMS á meðgöngu** nema læknirinn hafi eindregið sagt þér að gera það. Áhrif Nivolumab BMS á meðgöngu eru ekki þekkt en hugsanlega getur virka efnið nivolumab skaðað fóstrið.

- Konur á barneignaraldri verða að nota **örugga getnaðarvörn** meðan á meðferð með Nivolumab BMS stendur og að minnsta kosti í 5 mánuði eftir síðasta skammt af Nivolumab BMS.
- Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Nivolumab BMS stendur skaltu **láta lækinn vita.**

Ekki er vitað hvort nivolumab berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking.

**Leitið ráða hjá læknum** hvort megi hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Nivolumab BMS stendur eða eftir að henni lýkur.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að nivolumab hafi áhrif á þessa hæfni. Samt sem áður skal gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til sjúklingur hefur gengið úr skugga um að hann verði ekki fyrir aukaverkunum af völdum nivolumabs.

### **Nivolumab BMS inniheldur natríum**

**Láttu lækninn vita** ef þú ert á natríumskertu (saltlausu) mataræði áður en þú færð Nivolumab BMS. Þetta lyf inniheldur 2,5 mg af natríum í hverjum ml af þykkni.

Þessar upplýsingar er einnig að finna í sjúklingakortinu sem læknirinn hefur afhent þér. Mikilvægt er að þú geymir sjúklingakortið og sýnir maka þínum eða umönnunaraðilum.

### **3. Hvernig nota á Nivolumab BMS**

#### **Hversu mikið Nivolumab BMS er gefið**

Magn Nivolumab BMS sem er gefið byggist á líkamsþyngd. Ráðlagður skammtur er 3 mg nivolumab fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

Fyrir notkun er hæfilegt magn Nivolumab BMS hettuglassins en það fer eftir skammtastærð, þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Til að ná tilætludum skammti gæti þurft meira en eitt hettuglasaf Nivolumab BMS.

#### **Gjöf Nivolumab BMS**

Nivolumab BMS er gefið á sjúkrahúsi eða á læknastofu undir eftirliti reynds læknis.

Nivolumab BMS er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð á 60 mínútum á tveggja vikna fresti. Læknirinn heldur áfram að gefa þér Nivolumab BMS eins lengi og það er til góðs eða þar til meðferðin þolist ekki lengur.

#### **Ef gleymist að nota Nivolumab BMS**

Mjög mikilvægt er að þú mætir alltaf til að fá Nivolumab BMS á réttum tíma. Ef þú missir af komu til læknis til að fá skammt, skaltu spyrja lækninn hvenær tímasetja eigi næsta skammt.

#### **Ef hætt er að nota Nivolumab BMS**

Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins horfið. Þú skalt ekki hætta meðferð með Nivolumab BMS nema ræða það við lækninn.

Leitaðu til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina eða um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn ræðir við þig um aukaverkanirnar og útskýrir áhættu og ávinning meðferðarinnar.

**Gerðu þér grein fyrir þýðingarmiklum einkennum bólgu.** Nivolumab BMS verkar á ónæmiskerfið og getur valdið bólgu í hluta líkamans. Bólga getur valdið alvarlegum skemmdum og sumir bólgusjúkdómar geta verið lífshættulegir og þarfnast meðhöndlunar eða hætta þarf meðferð með nivolumabi.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á nivolumab:

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Minnkuð matarlyst
- Ógleði
- Þreyta eða máttleysi

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- Bólga í taugum sem veldur dofa, máttleysi, náladofa eða sviðaverk í hand- og fótleggjum, höfuðverkur, sundl

- Bólga í lungum (lungnabólga) sem einkennist af hósta og öndunarerfiðleikum, mæði (andnað), hósti
- Niðurgangur (vatnskenndar, lausar eða mjúkar hægðir), sár í munni og frunsur (munnbólga), uppköst, kviðverkir, hægðatregða, munnþurrkur
- Útbrot í húð, kláði
- Verkir í vöðvum, beinum og liðum
- Hiti, bjúgur

#### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1° af hverjum 100° einstaklingum)**

- Berkjubólga, sýkingar í efri öndunarvegi
- Sjúkdómur sem veldur bólgu eða stækkun á eitlum (Kikuchi eitlabólga)
- Ofnæmisviðbrögð, viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins
- Truflun á starfsemi nýrnahetta, bólga í skjaldkirtli
- Ástand með vöðvamáttleysi og þreytu (vöðvaslensheilkenni), taugaskemmdir á mismunandi stöðum í líkamanum sem geta valdið skertri tilfinningu eða haft áhrif á hreyfigetu.
- Hraður hjartsláttur
- Æðabólga
- Vökvi í lungum
- Bólga í þörmum (ristilbólga), sáramyndun í smáþörmum
- Ofsakláði (upphleypt útbrot sem kláði er í)
- Bólga í vöðvum sem veldur verk eða stirðleika
- Nýrnasjúkdómur, nýrnabilun.

**Láttu lækninn tafarlaust vita** ef einhver þessara aukaverkana kemur fram. Ekki reyna sjálf(ur) að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum

#### **Breytingar á rannsóknaniðurstöðum**

Nivolumab BMS getur valdið breytingum á niðurstöðum rannsókna sem framkvæmdar eru af lækninum, meðal annars:

- Fækkun rauðra blóðkorna (sem flytja súrefni), hvítra blóðkorna (sem eru mikilvæg til að ráðast gegn sýkingum) eða blóðflagna (sem eru nauðsynlegar fyrir storknun blóðs).
- Óeðlileg lifrarpróf (aukning lifrarensmanna aspartat aminótransferasa, alanín aminótransferasa eða alkalísk fosfataasa í blóði, aukin gildi bilirúbíns)
- Óeðlileg nýrnapróf (aukið magn kreatíníns í blóði)
- Óeðlileg gildi kalsíums, kalíums, magnesíums eða natríums í blóði
- Aukið magn ensíms sem brýtur niður fituefni og ensíms sem brýtur niður sterkju.

#### **Tilkynning aukaverkana**

**Látið lækninn vita** um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, [sjá Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á Nivolumab BMS**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnarinnar til þess að nota síðar. Ónotuðu lyfi eða lyfjaleifum á að eyða í samræmi við gildandi reglur.



## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Nivolumab BMS inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nivolumab.  
Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg nivolumab.  
Hvert hettuglas inniheldur 40 mg (í 4 ml) eða 100 mg (í 10 ml) nivolumab.
- Önnur innihaldsefni eru natriúmsítrat díhýdrat, natriúmklóríð (sjá kafla 2 „Nivolumab BMS inniheldur natriúm“), mannítól (E421), pentetsýra, pólýsorbat 80, natriúmhydroxíð, saltsýra og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Nivolumab BMS og pakkingastærðir

Nivolumab BMS innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær/ópallýsandi, litlaus/fölgulur vökvi sem getur innihaldið örfáar léttar agnir.

Það er í pakkingum með 1 hettuglasi með 4 ml eða 1 hettuglasi með 10 ml.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### Belgique/België/Belgien

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

### България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi  
Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### 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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

----->  
**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

**Undirbúningur og lyfjagjöf Nivolumab BMS**

Starfsfólk sem hefur fengið þjálfun í blöndun lyfsins í samræmi við reglur um góðar starfsvenjur,

einkum með tilliti til smitgátar, skal undirbúa lyfjagjöfina.

### Útreikningur á skammtastærð

Ávísaður skammtur er gefinn upp í mg/kg. Heildarskammtur sjúklings er reiknaður út samkvæmt þessum ávísaða skammti. Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas af Nivolumab BMS fyrir heildarskammt sjúklings.

- **Heildarskammtur nivolumabs** í mg = þyngd sjúklings í kg × ávísaður skammtur í mg/kg.
- **Magn Nivolumab BMS þykkis** til þess að útbúa skammtinn (ml) = heildarskammtur í mg, deilt með 10 (styrkur Nivolumab BMS þykkisins er 10 mg/ml).

### Undirbúningur innrennslisgjafar

**Gætið þess að vinna með smitgát** þegar innrennslislausnin er útbúin. Innrennslislausnina á að útbúa í lagskiptu loftflæði (laminar flow hood) undir skyggni eða í öryggisskáp með hefðbundnum varúðarráðstöfunum fyrir örugga meðhöndlun stungulyfja.

Nivolumab BMS er ætlað til notkunar í bláæð, annaðhvort:

- **Óþynnt**, eftir að það hefur verið fært í innrennslisílát með viðeigandi sæfðri sprautu, eða
- **eftir þynningu** í allt að 1 mg/ml. Endanlegur styrkur á að vera á bilinu 1 til 10 mg/ml. Til þynningar á Nivolumab BMS þykkni má nota annaðhvort:
  - natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, eða
  - 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyf, lausn.

### 1. ÞREP

- Skoðið Nivolumab BMS þykknið með tilliti til agna og mislitunar. Hristið ekki hettuglasið. Nivolumab BMS þykkni er tær/ ópallýsandi, litlaus/fölgulur vökvi sem getur innihaldið örfáar léttar agnir.
- Dragið viðeigandi magn af Nivolumab BMS þykkni upp með þar til gerðri sæfðri sprautu.

### 2. ÞREP

- Færið þykknið í sæfða, lofttæmda glerflösku eða ílát fyrir lyf til notkunar í bláæð (PVC eða polyolefín).
- Ef við á skal þynna lausnina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Blandið innrennslisvökvann varlega með því að sveifla glasinu lítið eitt. Ekki má hrista glasið.

### Lyfjagjöf

Nivolumab BMS innrennsli má hvorki gefa með þrýstingi (i.v. push) né hraðri innspýtingu (bolus). Nivolumab BMS innrennsli á að gefa í **bláæð á 60 mínútum**.

Nivolumab BMS innrennsli á hvorki að gefa samtímis né með sömu innrennslislöngu og önnur lyf. Notið sér slöngu fyrir innrennslið

Innrennslið skal vera í gegnum sæfða síu í innrennslissetti, sem er án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2-1,2 µm).

Nivolumab BMS innrennslislausn er samrýmanleg við:

- PVC ílát
- Polyolefín ílát
- Glerglös
- PVC innrennslissett
- Polyetersúlfon síur með gatastærð 0,2 míkrom til 1,2 míkrom.

Í lok innrennslisins á að skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.

## **Geymsluskilyrði og geymsluþol**

### Órofið hettuglas

Nivolumab BMS á að **geyma í kæli** (2°C til 8°C). Hettuglösín á að geyma í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Nivolumab BMS má ekki frjósa.

Ekki skal nota Nivolumab BMS eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

### Nivolumab BMS innrennsli

Gjöf Nivolumab BMS innrennsli verður að ljúka innan 24 klst. eftir blöndun. Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma lausnina í kæli (við 2°C-8°C) og til varnar gegn ljósi í allt að 24 klst. [að hámarki 4 klst. af þessum 24 klst. mega vera við stofuhita 20°C-25°C og í birtu]. Annar geymslutími og önnur geymsluskilyrði eru á ábyrgð notanda.

### **Förgun**

Ekki á að geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.