

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nivolumab BMS 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg nivolumab.
Ett 4 ml hetteglass inneholder 40 mg nivolumab.
Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg nivolumab.

Nivolumab er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml konsentrat inneholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde noen få mindre partikler. Oppløsningen har en pH på ca. 6,0 og en osmolalitet på ca. 340 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nivolumab BMS er indisert for behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarzinom, etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose av Nivolumab BMS er 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Behandling bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller utsettelse av doser er beskrevet i tabell 1. Detaljerte retningslinjer for håndtering av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 1: Anbefalte behandlingsmodifikasjoner for Nivolumab BMS

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsendringer
Immunrelatert pneumonitt	Grad 2 pneumonitt	Hold tilbake Nivolumab BMS inntil symptomene går tilbake, radiografiske unormaliteter bedres og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 3 eller 4 pneumonitt	Seponer Nivolumab BMS permanent
Immunrelatert kolitt	Grad 2 eller 3 diaré eller kolitt	Hold tilbake Nivolumab BMS inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 4 diaré eller kolitt	Seponer Nivolumab BMS permanent
Immunrelatert hepatitt	Grad 2 økt aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller total bilirubin	Hold tilbake Nivolumab BMS inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 eller 4 økt ASAT, ALAT eller total bilirubin	Seponer Nivolumab BMS permanent
Immunrelatert nefritt og nyresykdom	Grad 2 eller 3 økt kreatinin	Hold tilbake Nivolumab BMS inntil kreatinin går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 økt kreatinin	Seponer Nivolumab BMS permanent
Immunrelaterte endokrinopatii	Symptomatiske endokrinopatii (inkludert hypotyreoidisme, hypertyreoidisme, hypofysitt, binyreinsuffisiens og diabetes)	Hold tilbake Nivolumab BMS inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider (hvis nødvendig ved symptomer på akutt inflammasjon) er fullført. Ved hormonsubstitusjonsbehandling bør behandling med Nivolumab BMS opprettholdes så lenge ingen symptomer er tilstede.
Immunrelatert utslett	Grad 3 utslett	Hold tilbake dosen inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 utslett	Seponer Nivolumab BMS permanent

Merk: Toksisitetsgraderingen er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a. Anbefaling for bruk av hormonsubstitusjonsbehandling er beskrevet i pkt. 4.4.

Nivolumab BMS skal også seponeres permanent ved grad 2 eller 3 immunrelaterte bivirkninger som vedvarer til tross for behandlingsendringer (se pkt. 4.4), eller når kortikosteroiddosen ikke kan reduseres til 10 mg prednisolon eller tilsvarende pr. dag.

Pasienter som behandles med Nivolumab BMS må få utlevert pasientkortet og bli informert om den risiko som følger bruk av Nivolumab BMS (se også pakningsvedlegget).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Nivolumab BMS hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1 og 5.2). Data fra pasienter som er 75 år eller eldre er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2.). Data fra pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for disse populasjonene. Nivolumab BMS må administreres med forsiktighet hos pasienter med moderat (total bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ øvre normalverdi [ULN] og enhver ASAT) eller alvorlig (total bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Nivolumab BMS er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres som en intravenøs infusjon over en periode på 60 minutter. Infusjonen må administreres gjennom et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding med en porestørrelse på 0,2-1,2 mikrom.

Nivolumab BMS skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Den totale dosen med Nivolumab BMS som kreves kan infunderes direkte som en 10 mg/ml oppløsning eller kan fortynnes ned til 1 mg/ml, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For instruksjoner vedrørende håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nivolumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger. Pasienter bør overvåkes kontinuerlig (i minst 5 måneder etter siste dose), da en bivirkning av nivolumab kan oppstå når som helst under eller etter seponering av behandling med nivolumab.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger bør tilstrekkelig evaluering gjøres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør nivolumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Dersom immunsuppressiv behandling med kortikosteroider benyttes til å behandle en bivirkning og denne er bedret, bør en nedtrapping på minst 1 måneds varighet igangsettes. En rask nedtrapping kan føre til en forverring av bivirkningen.

Immunsuppressiv behandling uten kortikosteroider bør legges til hvis det er en forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider. Nivolumab bør ikke gjenopptas mens pasienten får immunsuppressive doser med kortikosteroider eller annen immunsuppressiv behandling. Profylaktiske antibiotika bør benyttes for å forebygge opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får immunsuppressiv behandling.

Nivolumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Immunrelatert pneumonitt

Alvorlig pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, inkludert fatale hendelser, er observert ved behandling med nivolumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt slik som radiografiske endringer (f.eks. fokale mattglassfortetninger, flekkvise fortetninger), dyspné og hypoksi. Infeksjons- og sykdoms-relaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 3 eller 4 pneumonitt skal nivolumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag.

Ved grad 2 (symptomatisk) pneumonitt skal nivolumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes til doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag og nivolumab må seponeres permanent.

Immunrelatert kolitt

Alvorlig diaré og kolitt har blitt observert ved behandling med nivolumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for diaré og tilleggssymptomer fra kolitt, slik som magesmerter og slim eller blod i avføring. Infeksjons- og sykdoms-relaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 4 diaré eller kolitt skal nivolumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 3 diaré eller kolitt skal nivolumab holdes tilbake og kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag innledes. Ved bedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, må nivolumab seponeres permanent.

Ved grad 2 diaré eller kolitt skal nivolumab holdes tilbake. Vedvarende diaré eller kolitt bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes til doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab må seponeres permanent.

Immunrelatert hepatitt

Alvorlig hepatitt er observert ved behandling med nivolumab. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt slik som økninger i transaminase og total bilirubin. Infeksjons- og sykdoms-relaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 3 eller 4 økt transaminase eller total bilirubin skal nivolumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 forhøyning av transaminase eller total bilirubin skal nivolumab holdes tilbake. Vedvarende forhøyning av disse laboratorieverdiene bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved forbedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, skal kortikosteroiddosen økes til doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab må seponeres permanent.

Immunrelatert nefritt eller nyresykdom

Alvorlig nefritt eller nyresykdom er observert ved behandling med nivolumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på nefritt og nyresykdom. De fleste pasientene har asymptomatiske økninger i serumkreatinin. Sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 4 økt serumkreatinin skal nivolumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 eller 3 økt serumkreatinin skal nivolumab tilbakeholdes og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved forbedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, skal kortikosteroiddosen økes til doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab må seponeres permanent.

Immunrelaterte endokrinopater

Alvorlige endokrinopater, inkludert hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme, binyreinsuffisiens, hypofysitt, diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose er observert ved behandling med nivolumab.

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater og for endringer i tyreoidfunksjon (ved oppstart av behandling, periodisk under behandling, og som indikert basert på klinisk evaluering). Pasienter kan oppleve fatigue, hodepine, endringer i mental status, magesmerter, uvanlig avføringsmønster og hypotensjon, eller uspesifikke symptomer som kan ligne andre årsaker, som for eksempel hjernemetastaser eller underliggende sykdom. Med mindre en alternativ etiologi har blitt identifisert, bør tegn eller symptomer på endokrinopater anses som immunrelaterte.

Ved symptomatisk hypothyreoidisme skal nivolumab holdes tilbake og hormonsubstitusjonsbehandling for tyreoida innledes, hvis nødvendig. Ved symptomatisk hyperthyreoidisme skal nivolumab holdes tilbake og metimazol innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør også vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i tyreoida. Ved bedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av tyreoidfunksjon bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjonsbehandling benyttes.

Ved symptomatisk binyreinsuffisiens skal nivolumab holdes tilbake og fysiologisk kortikosteroidsubstitusjon innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av binyrefunksjon og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig kortikosteroidsubstitusjon benyttes.

Ved symptomatisk hypofysitt skal nivolumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i hypofysen. Ved bedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av hypofysefunksjonen og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes.

Ved symptomatisk diabetes skal nivolumab holdes tilbake og insulinbehandling innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av blodsukker bør fortsette for å sikre at riktig insulinbehandling blir gitt.

Immunrelatert utslett

Alvorlig utslett, som kan være immunrelatert, er observert med nivolumab-behandling (se pkt. 4.8). Nivolumab skal holdes tilbake ved grad 3 utslett og seponeres ved grad 4 utslett. Alvorlig utslett bør behandles med kortikosteroider i høye doser tilsvarende prednison 1 til 2 mg/kg/dag.

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av nivolumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning, ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende immunrelaterte bivirkninger ble rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kliniske studier på tvers av doser og tumortyper: pankreatitt, uveitt, demyelinisering, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve- og 6. hjernenerve), Guillain-Barré syndrom, hypopituitarisme og myastenisk syndrom.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en hensiktsmessig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad skal nivolumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring kan nivolumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Nivolumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår, og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Infusjonsreaksjoner

Alvorlige infusjonsreaksjoner har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Ved tilfelle av alvorlig infusjonsreaksjon, må infusjonen av nivolumab avsluttes og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Pasienter med milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan få nivolumab med tett oppfølging.

Spesielle populasjoner

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon ble ekskludert fra de kliniske utprøvingene på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (se pkt. 4.5 og 5.1). I mangel av data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell risiko og nytte på individuell basis.

Pasienter på kontrollert natriumdiett

Hver ml av dette legemidlet inneholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Pasientkort

Alle som foreskriver Nivolumab BMS må være kjent med Legeinformasjonen og Retningslinjer for behandling. Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med Nivolumab BMS med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet med hver resept.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff, og farmakokinetiske interaksjonsstudier har ikke blitt utført. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer. Det antas derfor ikke at farmakokinetikken til nivolumab påvirkes når samtidig administrerte legemidler hemmer eller induserer disse enzymene.

Andre typer interaksjoner

Systemisk immunsuppresjon

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved baseline før behandling med nivolumab igangsettes, skal unngås på grunn av den potensielle innvirkningen på den farmakodynamiske aktiviteten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan brukes etter oppstart av nivolumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger. Foreløpige resultater viser at bruk av systemiske immunsuppressiva etter oppstart av nivolumab-behandling, ikke synes å hindre responsen på nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av nivolumab hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er kjent at humant IgG4 krysser placenta. Nivolumab er et IgG4 og har derfor potensiale til å overføres fra mor til fosteret under utvikling. Nivolumab er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Sikker prevensjon bør brukes i minst 5 måneder etter siste dose med Nivolumab BMS.

Amming

Det er ukjent hvorvidt nivolumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Fordi mange legemidler inkludert antistoffer kan utskilles i morsmelk, kan en risiko for det nyfødte barnet/spedbarnet ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal avbrytes eller behandlingen med nivolumab skal seponeres, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nivolumab på fertilitet. Effekten av nivolumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene, er det lite sannsynlig at nivolumab vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør tilrådes å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner på grunn av potensielle bivirkninger, slik som tretthet (se pkt. 4.8), inntil de er sikre på at nivolumab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Nivolumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige hendelser, opphørte etter oppstart av adekvat medisinsk behandling eller seponering av nivolumab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

I det kombinerte datasettet fra to studier på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom (CA209017 og CA209063), var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 % av pasientene) fatigue (33 %), nedsatt appetitt (15 %) og kvalme (12 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i det kombinerte datasettet ($n = 248$) fra CA209017 og CA209063 er vist i tabell 2. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom, behandlet med nivolumab 3 mg/kg (CA209017 og CA209063)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	bronkitt, infeksjon i øvre luftveier
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige	histocytisk nekrotiserende lymfadenitt (Kikuchi lymfadenitt)
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet, infusjonsrelaterte reaksjoner
Endokrine sykdommer	
Vanlige	hypotyreoidisme
Mindre vanlige	binyreinsuffisiens, tyreoiditt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	perifer nevropati, hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige	myastenisk syndrom, polynevropati
Hjertelidelser	
Mindre vanlige	takykardi
Vaskulære lidelser	
Mindre vanlige	vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	pneumonitt, dyspné, hoste
Mindre vanlige	lungeinfiltrasjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	kvalme
Vanlige	diaré, stomatitt, oppkast, magesmerter, forstoppelse, munntørrehet
Mindre vanlige	kolitt, sår på tolvfingertarmen
Hud- og underhudsykdommer	
Svært vanlige	utslett, pruritus
Mindre vanlige	urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	muskel- og skjelettsmerter, ^a artralgi
Mindre vanlige	revmatisk polymyalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	tubulær interstitiell nefritt, nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue
Vanlige	pyreksi, ødem
Undersøkelser	
Svært vanlige	økt ASAT, ^b økt ALAT, ^b økt alkalisk fosfatase, ^b økt kreatinin, ^b redusert antall lymfocytter, ^b redusert blodplatetall, ^b redusert hemoglobin, ^b hyperkalsemi, ^b hypokalsemi, ^b hyperkalemi, ^b hypokalemi, ^b hypomagnesemi, ^b hyponatremi ^b
Vanlige	økt total bilirubin, ^b redusert absolutt nøytrofiltall, ^b hypermagnesemi, ^b hypernatremi ^b
Mindre vanlige	økt lipase, økt amylase

^a Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggsmarter, bensmerter, brystsmarter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene, kjevesmerter, smerter i ryggraden.

^b Frekvenser reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn" nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data fra de følgende immunrelaterte bivirkningene er basert på data fra pasienter som fikk nivolumab 3 mg/kg i to NSCLC-studier (CA209017 og CA209063, se pkt. 5.1). Retningslinjer for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunrelatert pneumonitt

I CA209017 og CA209063 var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 5,2 % (13/248). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 2,8 % (7/248) og 1,6 % (4/248) av pasientene. Ingen tilfeller av grad 4 eller 5 ble rapportert i disse studiene. I fase 1-studien MDX1106-03 ble pneumonitt, inkludert et tilfelle av grad 4 hos én pasient, rapportert hos 3/37 pasienter (8,1 %) med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som fikk nivolumab 3 mg/kg.

Median tid til første hendelse var 11,6 uker (variasjon: 2,6-85,1). Elleve pasienter fikk høydose kortikosteroider (minimum 40 mg prednisonekvivalenter) med en median startdose på 1,1 mg/kg (variasjon: 0,5-4,0) i en median varighet på 4,3 uker (variasjon: 0,6-13,1). Åtte pasienter, inkludert de 4 pasientene med tilfeller av grad 3, måtte seponere nivolumab permanent på grunn av pneumonitt. Bivirkningene opphørte hos alle 13 pasienter med en median tid til bedring på 3,9 uker (variasjon: 0,6-13,4).

Immunrelatert kolitt

I CA209017 og CA209063, var forekomsten av diaré eller kolitt 9,3 % (23/248). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 2 % (5/248) og 1,6 % (4/248) av pasientene. Ingen tilfeller av grad 4 eller 5 ble rapportert i disse studiene.

Median tid til første hendelse var 5,6 uker (variasjon: 0,1-91,0). Tre pasienter, inkludert 2 pasienter med tilfeller av grad 3, fikk høydose kortikosteroider (minimum 40 mg prednisonekvivalenter) med en median startdose på 0,6 mg/kg (variasjon: 0,4-1,3) i en median varighet på 2,0 uker (variasjon: 1,4-14,1). Én pasient måtte seponere nivolumab permanent på grunn av grad 3 diaré. Bivirkningene opphørte hos 19 pasienter (83 %) med en median tid til bedring på 2,0 uker (variasjon: 0,1-31,0).

Immunrelatert hepatitt

I CA209017 og CA209063 var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 1,2 % (3/248). Tilfeller av grad 2 ble rapportert hos 0,4 % (1/248) av pasientene. Ingen tilfeller av grad 3-5 ble rapportert i disse studiene.

Median tid til første hendelse var 25,1 uker (variasjon: 4,1-31,1). Ingen av disse pasientene fikk høydose kortikosteroider. En pasient måtte seponere nivolumab permanent på grunn av grad 2 økning i transaminaser. Bivirkningene opphørte hos 2 pasienter (67 %) med en median tid til bedring på 4,1 uker (variasjon: 2,9-22,3⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Immunrelatert nefritt og nyresykdom

I CA209017 og CA209063 var forekomsten av nefritt og nyresykdom 3,2 % (8/248). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 1,2 % (3/248) og 0,4 % (1/248) av pasientene. Ingen grad 4 eller 5 nefritt eller nyresykdom ble rapportert i disse studiene.

Median tid til første hendelse var 10,5 uker (variasjon: 2,1-27,0). To pasienter, inkludert én pasient med et tilfelle av grad 3 (tubulær interstitiell nefritt) fikk høydose kortikosteroider (minimum 40 mg prednisonekvivalenter) med en median startdose på 0,8 mg/kg (variasjon: 0,5-1,2) i en median varighet på 5,3 uker (variasjon: 0,9-9,7). Bivirkningene opphørte hos 5 pasienter (71 %), inkludert tilfellet av grad 3, med en median tid til bedring på 5,9 uker (variasjon: 0,7-37,6⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Immunrelaterte endokrinopater

I CA209017 og CA209063 var forekomsten av tyreoidelidelser, inkludert hypotyreoidisme eller tyreoiditt, 4,4 % (11/248). Tilfeller av grad 2 ble rapportert hos 3,6 % (9/248) av pasientene. Ingen

grad 3-5 tyreoidale lidelser ble rapportert. Forekomsten av binyreinsuffisiens var 0,4 % (1/248, grad 3). Det ble ikke rapportert om hypofysitt, diabetes mellitus eller diabetisk ketoacidose i disse studiene.

Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 17,8 uker (variasjon: 6,1-33,1). Tre pasienter, inkludert én pasient med grad 3 binyreinsuffisiens, mottok høydose kortikosteroider (minimum 40 mg prednisonequivallenter) med en median dose på 1,1 mg/kg (variasjon: 0,5-1,3) i 2,7 uker (variasjon: 0,6-4,6). Tilfellet av grad 3 krevde permanent seponering av nivolumab. Bivirkningen opphørte hos 6 pasienter (50 %) med en median tid til bedring på 20,6 uker (0,4-47,6⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Immunrelatert utslett

I CA209017 og CA209063 var forekomsten av utslett 12,1 % (30/248). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 1,6 % (4/248) og 0,8 % (2/248) av pasientene. Ingen tilfeller av grad 4 eller 5 utslett ble rapportert i disse studiene.

Median tid til første hendelse var 8,1 uker (variasjon: 0,3-51,9). Ingen av disse pasientene fikk høydose kortikosteroider. To pasienter (1 med grad 2 utslett og 1 med grad 3 utslett) måtte seponere nivolumab permanent. Bivirkningen opphørte hos 24 pasienter (83 %), inkludert de to pasientene med tilfeller av grad 3, med en median tid til bedring på 5,7 uker (0,1-46,9⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Infusjonsreaksjoner

I CA209017 og CA209063 var forekomsten av hypersensitivitet/infusjonsreaksjoner 1,6 % (4/248). Grad 3 anafylaktisk reaksjon og grad 4 hypersensitivitet ble hver rapportert hos 1 pasient, begge tilfellene førte til seponering og opphørte ved behandling.

Unormale laboratoriefunn

I CA209017 og CA209063 var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 13,2 % for redusert antall lymfocytter, 9 % for hyponatremi, 2,9 % for hyperkalsemi og hyperkalemi, 2,5 % for redusert hemoglobin (alle grad 3), 2,0 % for hypokalemi, 1,6 % for redusert nøytrofiltall, 1,3 % for hypomagnesemi, 1,2 % for hypokalsemi, 0,8 % for økt total bilirubin og 0,4 % for økt ASAT, redusert antall blodplater, hypermagnesemi og hypernatremi. Det var ingen forverring til grad 3 eller 4 i økt ALAT, økt alkalisk fosfatase og økt kreatinin.

I CA209017-studien ble hyperkalsemi hyppigere rapportert i nivolumab-gruppen (31/130, 24 %) enn i docetaxel-gruppen (9/124, 7 %). Den eksakte årsaken er ikke kjent. Selv om ikke hyperparatyreoidisme ble rapportert i CA209017, bør immunrelatert hyperparatyreoidisme vurderes, spesielt hvis den er forbundet med hypofosfatemi (rapportert hos 6 hyperkalsemiske pasienter i denne studien).

Immunogenitet

Som for alle terapeutiske proteiner kan det forekomme en immunrespons overfor nivolumab. Av de 497 pasientene som ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg annenhver uke, og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet, testet 51 pasienter (10,3 %) positivt for antistoffer mot legemidlet målt ved elektrokjemiluminisens (ECL). Kun 4 (0,8 %) pasienter var vedvarende positive. Nøytraliserende antistoffer ble oppdaget i kun 5 (1,0 % totalt) av de positive prøvene for antistoffer mot legemidlet. Det var ingen bevis for endret farmakokinetisk profil eller toksisitetsprofil forbundet med utvikling av antistoffer mot legemidlet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose er rapportert i kliniske studier. Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes øyeblikkelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C17.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på svulster og andre celler i svulstens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potencierer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1- og PD-L2-ligander. I syngene musemodeller medførte blokkering av PD-1-aktivitet redusert tumorvekst.

Klinisk effekt og sikkerhet

Randomisert fase 3-studie versus docetaxel (CA209017)

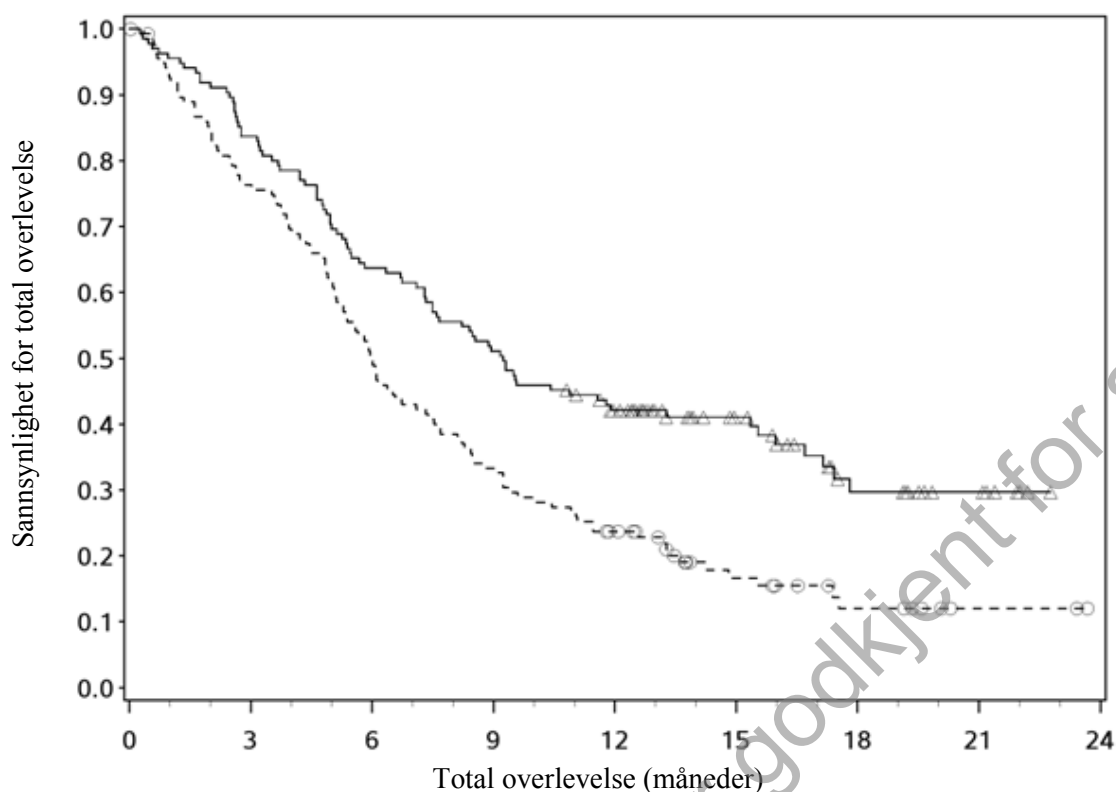
Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209017). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime og en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller ubehandlede hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var inkluderbare dersom de nevrologisk var tilbake til baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosteroider eller fikk en stabil eller synkende dose < 10 mg prednisonequivivalenter daglig.

Totalt 272 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (N = 135) administrert intravenøst over 60 minutter annenhver uke eller docetaxel (n = 137) 75 mg/m² hver tredje uke. Behandlingen ble opprettholdt så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 6. uke. Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøver-evaluert objektiv responsrate (ORR) og progresjonsfri overlevelse (PFS). I tillegg ble symptombedring og generell helsestatus evaluert ved hjelp av henholdsvis Lung Cancer Symptom Score (LCSS) average burden index og EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS).

Karakteristika ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 63 år (variasjon: 39-85), med 44 % ≥ 65 år og 11 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (93 %) og menn (76 %). Trettien prosent (31 %) hadde progressiv sykdom rapportert som beste respons på det siste foregående behandlingsregimet, og 45 % fikk nivolumab innen 3 måneder etter å ha fullført det siste foregående behandlingsregimet. ECOG funksjonsstatus score var 0 (24 %) eller 1 (76 %) ved baseline.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 1.

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



Antall pasienter med risiko

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 (hendelser: 86/135), median og 95 % KI: 9,23 (7,33, 13,27).

--○-- Docetaxel (hendelser: 113/137), median og 95 % KI: 6,01 (5,13, 7,33)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1-negative eller PD-L1-positive (tumormembranekspresjon cut-off på 1 %, 5 % eller 10 %). Betydningen av denne biomarkøren (PD-L1 ekspresjon) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

CA209017-studien inkluderte et begrenset antall pasienter ≥ 75 år (11 i nivolumab-gruppen og 18 i docetaxel-gruppen). Nivolumab viste lavere numerisk effekt på OS (HR 1,85; 95 % KI: 0,76, 4,51), PFS (HR=1,76; 95 % KI: 0,77, 4,05) og ORR (9,1 % vs 16,7 %). På grunn av lite utvalg kan ingen bestemte konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Effektresultater er vist i tabell 3.

Tabell 3: Effektresultater (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Total overlevelse		
Hendelser	86 (63,7)	113 (82,5)
Hazardratio		0,59
96,85 % KI		(0,43, 0,81)
p-verdi		0,0002
Median (95 % KI) måneder	9,23 (7,33, 13,27)	
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Bekreftet objektiv respons	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
(95 % KI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Odds ratio (95 % KI)		2,64 (1,27, 5,49)
p-verdi		0,0083
Fullstendig respons (CR)	1 (0,7 %)	0
Delvis response (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabil sykdom (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (2,9 – 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,2 (1,6 – 11,8)	2,1 (1,8 – 9,5)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	105 (77,8)	122 (89,1)
Hazardratio		0,62
95 % KI		(0,47, 0,81)
p-verdi		< 0,0004
Median (95 % KI) (måneder)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

Raten for sykdomsrelatert symptombedring, målt ved LCSS, var lik mellom nivolumab-gruppen (18,5 %) og docetaxel-gruppen (21,2 %). Gjennomsnittlig EQ-VAS økte over tid i begge behandlingsgruppene, noe som indikerer bedre generell helsestatus for pasientene som ble værende på behandling.

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209063)

CA209063-studien var en enkeltarmet, åpen studie utført med 117 pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLS) av typen plateepitelkarsinom, etter to eller flere linjer med behandling. Ellers ble det brukt lignende inklusjonskriterier som i CA209017-studien. Nivolumab 3 mg/kg viste en generell responsrate på 14,5 % (95 % KI: 8,7-22,2 %), en median OS på 8,21 måneder (95 % KI: 6,05-10,9 måneder) og en median PFS på 1,87 måneder (95 % KI 1,77-3,15 måneder). Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble målt ved RECIST versjon 1.1. Den estimerte overlevelsesraten etter 1 år var 41 %.

Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter på som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med nivolumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av maligne solide tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til nivolumab er lineær i doseområdet 0,1 til 10 mg/kg. Geometrisk gjennomsnittlig clearance (CL), terminal halveringstid og gjennomsnittlig eksponering ved steady-state for nivolumab 3 mg/kg annenhver uke, var henholdsvis 9,5 ml/time, 26,7 dager og 75,3 mikrog/ml basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Clearance av nivolumab økte med økende kroppsvekt. Dosering normalisert i henhold til kroppsvekt ga tilnærmet uniform/homogen steady-state «trough» konsentrasjon over et bredt område av kroppsvekter (34-162 kg).

Den metabolske reaksjonsveien til nivolumab er ikke karakterisert. Nivolumab er antatt å bli brutt ned til små peptider og aminosyrer via katabolske reaksjonsveier på samme måte som endogent IgG.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse antyder ingen forskjeller i clearance av nivolumab basert på alder, kjønn, rase, tumortype, tumorstørrelse og nedsatt leverfunksjon. Selv om ECOG-status, glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ved baseline, albumin, kroppsvekt og lett nedsatt leverfunksjon hadde en effekt på clearance av nivolumab, hadde effekten ikke noen klinisk betydning.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på clearance av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med lett ($GFR < 90$ og ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderat ($GFR < 60$ og ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) eller alvorlig ($GFR < 30$ og ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) i farmakokinetiske populasjonsanalyser. Ingen klinisk betydelige forskjeller i clearance av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $1,0 \times$ til $1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN definert i henhold til National Cancer Institute sine kriterier for hepatisk dysfunksjon; n = 92) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (total bilirubin og ASAT $\leq$ ULN; n = 804) i farmakokinetiske populasjonsanalyser. Ingen klinisk betydelige forskjeller i clearance av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon. Nivolumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat (total bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Blokkering av signaler fra PD-L1 har i murine svangerskapsmodeller vist bortfall av toleranse overfor foster og økt forekomst av abort. Effektene av nivolumab på prenatal og postnatal utvikling ble undersøkt hos cynomolgusaper som fikk nivolumab 2 ganger per uke fra starten av organogenesen i første trimester til og med fødsel, med eksponeringsnivå enten 8 eller 35 ganger høyere enn det som er observert med den kliniske dosen på 3 mg/kg nivolumab (basert på AUC). Det var en doseavhengig økning i forekomst av abort og neonatal mortalitet som begynte i tredje trimester.

De øvrige avkommene fra nivolumab-behandlede hunner overlevde frem til planlagt termin uten behandlingsrelaterte kliniske tegn, endringer i normal utvikling, effekt på organvekt eller store og mikroskopiske patologiske endringer. Resultater fra vekstindekser, så vel som teratogene, atferdsbiologiske, immunologiske og kliniske patologiske parametere gjennom den 6 måneders postnatale perioden var sammenlignbare med kontrollgruppen. Basert på sin virkningsmekanisme er det likevel trolig at føtal eksponering for nivolumab kan gi økt risiko for utvikling av immunrelaterte

lidelser eller føre til endringer i den normale immunresponsen. Immunrelaterte lidelser har blitt rapportert i PD-1 «knockout» mus.

Fertilitetsstudier er ikke utført for nivolumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitratdihydrat
Natriumklorid
Mannitol (E421)
DTPA (dietylenetriaminpentaeddiksyre)
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler. Nivolumab BMS bør ikke infunderes samtidig i den samme intravenøse linjen som andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Etter anbrudd

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet infunderes eller fortynnes og infunderes umiddelbart etter anbrudd.

Etter tilberedning av infusjonen

Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke benyttes umiddelbart, er det vist at Nivolumab BMS er kjemisk og fysisk stabil i inntil 24 timer ved 2 °C-8 °C beskyttet mot lys, og maksimalt 4 timer ved 20 °C-25 °C og i dagslys (denne 4-timers-perioden av totalt 24 timer skal inkludere administreringstiden for legemidlet).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter preparering av infusjonen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml sterilt konsentrat i 10 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylgummikork) og en mørk blå "flipp-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelser på 1 hetteglass.

10 ml sterilt konsentrat i 10 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylgummikork) og en grå "flipp-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelser på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning skal gjøres av trenet personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Forberedelse og administrering

Beregning av dosen

Den foreskrevne dosen til pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den foreskrevne dosen. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med Nivolumab BMS konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

- Den totale nivolumabdosen i mg = pasientens vekt i kg x foreskrevet dose i mg/kg.
- Volum av Nivolumab BMS konsentrat som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen i mg, delt på 10 (styrken på Nivolumab BMS konsentrat er 10 mg/ml).

Tilberedning av infusjonsvæsken

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken. Infusjonsvæsken skal klargjøres i LAF-benk eller sikkerhetskabinett under vanlige forsiktighetsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.

Nivolumab BMS kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortynning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte, eller
- etter fortynning til konsentrasjoner ned til 1 mg/ml. Den endelige infusjonskonsentrasjonen bør variere mellom 1 og 10 mg/ml. Nivolumab BMS konsentratet kan fortynnes enten med:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
 - glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- Inspiser Nivolumab BMS konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. Nivolumab BMS konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde noen få mindre partikler.
- Trekk opp det nødvendige volum av Nivolumab BMS konsentratet med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonsbeholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

Nivolumab BMS infusjonsvæske skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer Nivolumab BMS infusjonsvæske intravenøst i løpet av en periode på 60 minutter. Nivolumab BMS infusjonsvæske skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre midler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

Nivolumab BMS infusjonsvæske er forlikelig med PVC- og polyolefin-beholdere, glassflasker, PVC infusjonssett og in-line filtere med polyetersulfon-membraner med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom.

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av dosen med nivolumab.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1026/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) HYPERLINK "<http://www.ema.europa.eu>"

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Nivolumab BMS i hvert enkelt medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) bli enig med den nasjonale legemiddelmyndighet om innholdet og formatet på utdanningsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og ethvert annet aspekt av materiellet.

Opplæringsmaterialet har til hensikt å øke bevisstheten omkring potensielt immunmedierte bivirkninger assosiert med bruk av Nivolumab BMS, hvordan de skal håndteres og til å øke pasientens, eller pasientens omsorgspersoner, forståelse for relevante tidlige tegn og symptomer på disse bivirkningene. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Nivolumab BMS markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som er forventet å forskrive eller bruke Nivolumab BMS, ha tilgang til/få tildelt følgende informasjonspakke:

- Informasjonsmateriell til leger
- Pasientkort

Legens informasjonspakke skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for håndtering av bivirkninger

Veiledning for håndtering av bivirkninger skal inneholde følgende hovedelementer:

- Relevant informasjon (f.eks. alvorlighet, alvorlighetsgrad, frekvens, tid til første hendelse, reversibilitet av den aktuelle bivirkningen) for følgende forhold vedrørende sikkerhet:
 - Immunrelatert pneumotitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert nefritt eller nyresykdom
 - Immunrelaterte endokrinopater
 - Immunrelatert utslett
 - Andre immunrelaterte bivirkninger
- Detaljer om hvordan forhold vedrørende sikkerhet kan minimeres gjennom egnet monitorering og håndtering:
- **Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - At Nivolumab BMS kan øke risikoen for:
 - Immunrelatert pneumonitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert nefritt eller nyresykdom
 - Immunrelaterte endokrinopater
 - Immunrelatert utslett
 - Andre immunrelaterte bivirkninger
 - Tegn eller symptomer på bekymringer vedrørende sikkerhet og når helsepersonell bør oppsøkes for hjelp
 - Kontaktinformasjon til den som forskriver Nivolumab BMS

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
1. Post-authorisation efficacy study (PEAS): Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende inn oppdaterte overlevelseshdata (OS) for CA209017-studien: En randomisert fase 3-studie av nivolumab vs. docetaxel hos pasienter med avansert eller metastatisk skvamøs ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har fått progresjon av sykdommen under eller etter tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime.	Den endelige kliniske studierapporten skal sendes inn innen 31. desember 2015
2. Verdien av biomarkører for å forutsi effekten av nivolumab skal undersøkes nærmere, spesifikt: 1. Fortsette å undersøke den optimale cut-off for PD-L1-positivitet basert på nåværende analysemetoder brukt til å videre undersøke dens betydning for å forutsi effekten av nivolumab. Disse analysene vil bli gjennomført for studiene CA209037 og CA209066 hos pasienter med avansert melanom. 2. Videre å undersøke betydningen av andre biomarkører enn PD-L1-ekspresjon på tumorcellemembrannivå med IHC (f.eks. andre metoder/analyser og assosierte cut-off's, som kan vise seg å være mer sensitive og spesifikke til å forutsi responsen på behandling basert på PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrerende lymfocytter med målinger av CD8+T-tetthet, RNA-signatur, osv.) for å forutsi effekten av nivolumab. Disse tilleggssanalysene av biomarkører foregår i sammenheng med studie CA209-038 og studie CA209-066. 3. Videre etter godkjenning undersøke forholdet mellom PDL-1 og PDL-2-ekspresjon i fase 1 (CA209009, CA209038) og CA209064). 4. Videre undersøke analysene som fremkalte assosiasjoner mellom PDL-1 og PDL-2-ekspresjon gjennomført i studie CA209-066. 5. Videre etter godkjenning undersøke den mulige endringen i PD-L1-statusen hos tumorer under behandling og/eller tumorprogresjon i studiene CA209-009, CA209-038 og CA209-064.	30. september 2015 30. september 2017 31. mars 2017 31. desember 2017 30. september 2017

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nivolumab BMS 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
nivolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 40 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), DTPA, polysorbat 80, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nivolumab BMS 10 mg/ml sterilt konsentrat
nivolumab
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ANNET

Kun til engangsbruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nivolumab BMS 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning nivolumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet mens du er under behandling.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nivolumab BMS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nivolumab BMS
3. Hvordan du bruker Nivolumab BMS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nivolumab BMS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nivolumab BMS er og hva det brukes mot

Nivolumab BMS er et legemiddel som brukes til behandling av fremskreden ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) hos voksne. Det inneholder virkestoffet nivolumab som er et humant monoklonalt antistoff. Antistoff er en type protein som er laget for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen.

Nivolumab fester seg til et målprotein som kalles programmert celledød-1 reseptor (PD-1). PD-1 kan 'slå av' aktiviteten til T-celler (en type hvite blodceller som er en del av immunsystemet og kroppens naturlige forsvar). Ved å feste seg til PD-1, blokkerer nivolumab aktiviteten til PD-1 og forhindrer at den 'slår av' T-cellene. Dette bidrar til å øke aktiviteten mot kreftceller i lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Nivolumab BMS

Bruk ikke Nivolumab BMS:

- dersom du er **allergisk** overfor nivolumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon"). **Rådfør deg med lege** hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Nivolumab BMS, fordi det kan forårsake:

- **Problemer med lungene** som pustevansker eller hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene (lungebetennelse eller interstitiell lungesykdom).
- **Diaré** (vandig, løs eller bløt avføring) eller andre symptomer på **betennelse i tarmene** (kolitt), som magesmerter og slim eller blod i avføring.
- **Betennelse i leveren (hepatitt)**. Tegn og symptomer på hepatitt kan inkludere unormale leverfunksjonstester, gulfarging av øyne eller huden (gulsott), smerter på høyre side i mageregionen eller tretthet.

- **Betennelse eller problemer med nyrene.** Tegn og symptomer kan inkludere unormale nyrefunksjonstester eller redusert mengde urin.
- **Problemer med de hormonproduserende kjertlene** (inkludert hypofysen, skjoldbruskkjertelen og binyrene) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer. Tegn og symptomer på at kjertlene dine ikke fungerer riktig kan inkludere utmattelse (ekstrem tretthet), vektendringer eller hodepine og synsforstyrrelser.
- **Diabetes** (symptomer inkluderer overdreven tørste, utskillelse av betydelig økte mengder urin, økt appetitt med vekttap, følelse av tretthet, døsighet, svakhet, nedstemthet, irritabilitet og generell uvelhet) eller **diabetisk ketoacidose** (syre i blodet produsert ved diabetes).
- **Betennelse i huden** som kan føre til utslett og kløe.

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene eller dersom de blir verre. **Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.** Legen din kan:

- gi deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene dine,
- holde tilbake den neste dosen av Nivolumab BMS,
- eller stoppe behandlingen med Nivolumab BMS helt.

Vær oppmerksom på at disse tegnene og symptomene **noen ganger kan være forsinket**, og kan utvikle seg uker eller måneder etter din siste dose. Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt **blodprøver** under behandlingen.

Sjekk med lege eller sykepleier før du får Nivolumab BMS dersom:

- du har blitt fortalt at kreften har **spredt seg til hjernen**
- du har en **autoimmun sykdom** (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler),
- du tidligere har hatt **betennelse i lungene**,
- du tidligere har brukt **medisiner som nedsetter immunsystemet**.

Barn og ungdom

Nivolumab BMS bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Nivolumab BMS

Før du får Nivolumab BMS, fortell legen din om du tar noen medisiner som nedsetter immunsystemet ditt, slik som kortikosteroider, siden disse medisinene kan påvirke effekten av Nivolumab BMS. Når du behandles med Nivolumab BMS kan legen likevel gi deg kortikosteroider for å redusere mulige bivirkninger du kan ha under behandlingen, men dette vil ikke påvirke effekten av medisinen din.

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. **Ikke ta noen andre legemidler** under behandlingen uten å rådføre deg med lege først.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid eller dersom du ammer.

Du må ikke bruke Nivolumab BMS hvis du er gravid med mindre legen sier at du skal. Effekten av Nivolumab BMS hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet, nivolumab, kan skade en ufødt baby.

- Du må bruke **sikker prevensjon** mens du blir behandlet med Nivolumab BMS og i minst 5 måneder etter siste dose med Nivolumab BMS, hvis du er en kvinne som kan bli gravid.
- Dersom du blir gravid mens du bruker Nivolumab BMS, **må du fortelle det til legen.**

Det er ikke kjent om nivolumab går over i morsmelk. En risiko for spedbarnet som ammes kan ikke utelukkes. **Spør legen din** om du kan amme under eller etter behandling med Nivolumab BMS.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at nivolumab vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Vis imidlertid forsiktighet under disse aktivitetene inntil du er sikker på at nivolumab ikke påvirker deg negativt.

Nivolumab BMS inneholder natrium

Rådfør deg med lege dersom du er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett), før du får behandling med Nivolumab BMS. Dette legemidlet inneholder 2,5 mg natrium pr. ml konsentrat.

Du vil også finne denne informasjonen i Pasientkortet du har fått tildelt av legen din. Det er viktig at du tar vare på Pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

3. Hvordan du bruker Nivolumab BMS

Hvor mye Nivolumab BMS som gis

Mengden Nivolumab BMS du vil få, vil bli beregnet på bakgrunn av kroppsvekten din. Den anbefalte dosen er 3 mg nivolumab pr. kg kroppsvekt.

Avhengig av dosen din vil en passende mengde av Nivolumab BMS bli fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske før bruk. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med Nivolumab BMS for å oppnå dosen du trenger.

Hvordan Nivolumab BMS gis

Du vil få Nivolumab BMS på sykehus eller klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

Du vil få Nivolumab BMS som en infusjon (drypp) i en vene (intravenøst) over en periode på 60 minutter, hver 2. uke. Legen din vil fortsette å gi deg Nivolumab BMS så lenge du har nytte av det eller inntil du ikke lenger tolererer behandlingen.

Dersom du har glemt å ta Nivolumab BMS

Det er svært viktig for deg at du møter opp til alle avtalene for å få Nivolumab BMS. Hvis du går glipp av en avtale, spør legen om når du kan få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med Nivolumab BMS

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med Nivolumab BMS uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har ytterligere spørsmål om din behandling eller bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Vær oppmerksom på viktige symptomer ved betennelse. Nivolumab BMS virker på immunsystemet ditt og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Betennelse kan føre til alvorlig skade i kroppen din. Noen betennelsestilstander kan være livstruende og trenge behandling eller avslutning av behandling med nivolumab.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med nivolumab:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Nedsatt appetitt
- Kvalme
- Tretthet eller svakhet (fatigue)

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen, som kan føre til tretthet eller vektøkning
- Nervebetennelse, som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben, hodepine, svimmelhet

- Betennelse i lungene (pneumonitt), som er kjennetegnet ved hosting, pustevansker, kortpustethet (dyspné), hoste
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), munnsår og forkjølelsessår (stomatitt), oppkast, magesmerter, forstoppelse, munntørrehet
- Hudutslett, kløe
- Smerter i muskler, ben og ledd
- Feber, ødem (hevelse)

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Bronkitt, øvre luftveisinfeksjon
- En sykdom som forårsaker betennelse og forstørrelse av lymfekjertlene (Kikuchi lymfadenitt)
- Allergisk reaksjon, reaksjon forbundet med infusjon av legemidlet
- Binyrer som ikke fungerer skikkelig, betennelse i skjoldbruskkjertelen
- En tilstand hvor musklene blir svake og lett slitne (myastenisk syndrom), skade på nerverne forskjellige steder i kroppen som kan forårsake nedsatt følelse eller påvirke bevegelsene.
- Rask hjerterytme
- Betennelse i blodkar
- Væske i lungene
- Betennelse i tarmene (kolitt), sår i tynntarmen
- Elveblest (kløende utslett med blemmer)
- Betennelse i muskler som forårsaker smerte og stivhet
- Nyresykdom, nyresvikt

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse bivirkningene. Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre medisiner.

Forandringer i prøveresultater

Nivolumab BMS kan forårsake forandringer i resultatene av prøver som legen utfører. Disse inkluderer:

- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (som er viktige i bekjempelse av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- Unormale leverfunksjonstester (økte mengder av leverenzymene aspartat aminotransferase, alanin aminotransferase eller alkalisk fosfatase i blodet, høyere blodnivåer av bilirubin)
- Unormale nyrefunksjonstester (økt mengde kreatinin i blodet)
- Unormale nivåer av kalsium, kalium, magnesium eller natrium i blodet
- Økt nivå av enzymet som bryter ned fett og av enzymet som bryter ned stivelse.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nivolumab BMS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke spar på rester av oppløsningen til senere bruk. Ubrukt medisin eller avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nivolumab BMS

- Virkestoff er nivolumab.
Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg nivolumab.
Hvert hetteglass inneholder enten 40 mg (i 4 ml) eller 100 mg (i 10 ml) nivolumab.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2 “Nivolumab BMS inneholder natrium”), mannitol (E421), DTPA (dietyltriampentaeaddisyre), polysorbat 80, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Nivolumab BMS ser ut og innholdet i pakningen

Nivolumab BMS konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske og kan inneholde noen få mindre partikler.

Er tilgjengelig i pakninger på 1 hetteglass med 4 ml eller 1 hetteglass med 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
 Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
 Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
 Tel: + 371 67 50 21 85 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Norge**Österreich**

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): HYPERLINK "<http://www.ema.europa.eu>"

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**Tilberedning og administrering av Nivolumab BMS**

Tilberedning skal gjøres av trenet personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Beregning av dosen

Den **foreskrevne dose** for pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den foreskrevne dosen. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med Nivolumab BMS konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

- Den **totale nivolumabdosen** i mg = pasientens vekt i kg x foreskrevet dose i mg/kg.
- **Volum av Nivolumab BMS konsentratet** som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen i mg, delt på 10 (styrken på Nivolumab BMS konsentratet er 10 mg/ml).

Tilberedning av infusjonsvæsken

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken. Infusjonsvæsken skal klargjøres i LAF-benk eller sikkerhetskabinett under vanlige forsiktighetsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.

Nivolumab BMS kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- **uten fortynning**, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte, eller
- **etter fortynning** til konsentrasjoner ned til 1 mg/ml. Den endelige infusjonskonsentrasjonen bør variere mellom 1 og 10 mg/ml. Nivolumab BMS konsentratet kan fortynnes enten med:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
 - glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- Inspiser Nivolumab BMS konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. Nivolumab BMS konsentrat er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde noen få mindre partikler.
- Trekk opp det nødvendige volum av Nivolumab BMS konsentratet med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonsbeholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

Nivolumab BMS infusjonsvæske skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer Nivolumab BMS infusjonsvæske **intravenøst i løpet av en periode på 60 minutter**.

Nivolumab BMS infusjonsvæske skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre midler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

Nivolumab BMS infusjonsvæske er forlikelig med:

- PVC-beholdere
- Polyolefin-beholdere
- Glassflasker
- PVC infusjonssett
- In-line filtere med polyetersulfon-membraner med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av nivolumabdosen.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnet hetteglass

Nivolumab BMS skal **oppbevares i kjøleskap** (2 °C til 8 °C). Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Nivolumab BMS skal ikke fryses.

Bruk ikke Nivolumab BMS etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Nivolumab BMS-infusjon

Infusjon av Nivolumab BMS må fullføres innen 24 timer etter preparering. Hvis det ikke benyttes umiddelbart kan oppløsningen oppbevares ved kjøleskaptemperatur (2 °C-8 °C) og beskyttet mot lys inntil 24 timer [maksimalt 4 timer av totalt 24 timer kan være i romtemperatur (20 °C-25 °C) og i dagslys]. Andre oppbevaringstider og -betingelser ved bruk er brukerens ansvar.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.