

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 10 mg nivolumab.
En 4 ml injektionsflaska innehåller 40 mg nivolumab.
En 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg nivolumab.

Nivolumab produceras i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opalescent, färglös till ljusgul vätska som kan innehålla ett fåtal ljusa partiklar. Lösningen har ett pH-värde på cirka 6,0 och en osmolalitet på cirka 340 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nivolumab BMS är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos av Nivolumab BMS är 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Behandlingen ska fortsätta så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

Upptrappning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans. Riktlinjer för permanent utsättning eller dosuppehåll finns beskrivna i tabell 1. Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar finns beskrivna i avsnitt 4.4.

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar för Nivolumab BMS

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjustering
Immunrelaterad pneumonit	Grad 2 pneumonit	Gör uppehåll med Nivolumab BMS tills symtomen försvinner, röntgenfynd förbättrats och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	Grad 3 eller 4 pneumonit	Sätt ut Nivolumab BMS permanent
Immunrelaterad kolit	Grad 2 eller 3 diarré eller kolit	Gör uppehåll med Nivolumab BMS tills symtomen försvinner och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad
	Grad 4 diarré eller kolit	Sätt ut Nivolumab BMS permanent
Immunrelaterad hepatit	Grad 2 stegring av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) eller totalbilirubin	Gör uppehåll med Nivolumab BMS tills laboratorievärdena återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad
	Grad 3 eller 4 stegring av ASAT, ALAT eller totalbilirubin	Sätt ut Nivolumab BMS permanent
Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion	Grad 2 eller 3 kreatininstegring	Gör uppehåll med Nivolumab BMS tills kreatininnivån återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	Grad 4 kreatininstegring	Sätt ut Nivolumab BMS permanent
Immunrelaterade endokrinopatier	Symtomatiska endokrinopatier (inklusive hypotyreos, hypertyreos, hypofysit, binjurebarksvikt och diabetes)	Gör uppehåll med Nivolumab BMS tills symtomen försvinner och kortikosteroidbehandlingen (om det krävs för symtom på akut inflammation) är avslutad. Behandlingen med Nivolumab BMS bör fortsätta samtidigt som hormonersättningsbehandling ^a så länge inga symtom observeras.
Immunrelaterade utslag	Grad 3 utslag	Gör uppehåll med Nivolumab BMS tills symtomen försvinner och kortikosteroidbehandlingen är avslutad.
	Grad 4 utslag	Sätt ut Nivolumab BMS permanent

Observera: Toxicitetsgraderna är i enlighet med "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Rekommendationer för användning av hormonersättningsbehandling finns i avsnitt 4.4.

Nivolumab BMS ska även sättas ut permanent vid immunrelaterade biverkningar av grad 2 eller 3 som kvarstår trots behandlingsjusteringar (se avsnitt 4.4) eller om det inte är möjligt att minska dosen av kortikosteroider till 10 mg prednison, eller motsvarande, per dag.

Patienter som behandlas med Nivolumab BMS ska få patientkortet och få information om riskerna med Nivolumab BMS (se även bipacksedeln).

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Nivolumab BMS för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.1 och 5.2). Data för patienter ≥ 75 år är för begränsade för att kunna dra några slutsatser när det gäller denna population.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) resultat, krävs ingen dosjustering för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att dra några slutsatser för den här populationen.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) resultat, krävs ingen dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion är för begränsade för att dra några slutsatser för den här populationen. Nivolumab BMS ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt (totalbilirubin $> 1,5 \times$ till $3 \times$ det övre normala gränsvärdet (upper limit of normal [ULN]) och oavsett ASAT-värde) eller gravt (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN och oavsett ASAT-värde) nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Nivolumab BMS ska enbart ges som en intravenös infusion och ska administreras under 60 minuter. Infusionen ska administreras genom ett sterilt, icke-pyrogen, inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad med en porstorlek på 0,2-1,2 μm .

Nivolumab BMS ska inte administreras som en intravenös stöddos eller bolusinjektion.

Den totala dosen av Nivolumab BMS kan administreras direkt som en infusion med 10 mg/ml lösning eller kan spädas ned till 1 mg/ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nivolumab är förknippad med immunrelaterade biverkningar. Patienter bör kontrolleras kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av nivolumab kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling med nivolumab.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar, ska en adekvat utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på allvarlighetsgrad av biverkningen, ska uppehåll med nivolumab göras och kortikosteroider administreras. Om immunsuppression med kortikosteroider används för att behandla en biverkning, bör en nedtrappning på åtminstone 1 månad påbörjas vid en förbättring. En snabb nedtrappning kan leda till att biverkningen förvärras. Icke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling ska läggas till om det förvärras eller om förbättring uteblir trots användning av kortikosteroider.

Behandling med nivolumab ska inte återupptas medan patienten får immunsuppressiva doser av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling. Profylaktisk antibiotikabehandling ska användas för att förhindra opportunistiska infektioner hos patienter som får immunsuppressiv behandling.

Nivolumab ska sättas ut permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som återkommer och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

Immunrelaterad pneumonit

Allvarlig pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, inklusive fall med dödlig utgång, har setts vid behandling med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska kontrolleras för tecken och symtom på pneumonit så som röntgenförändringar (t.ex. fokala GGO ”ground glass opacities”, fläckiga infiltrat), dyspné och hypoxi. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid pneumonit av grad 3 eller 4 ska nivolumab sättas ut permanent och behandling med kortikosteroider ska påbörjas med en dos på 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid pneumonit av grad 2 (symtomatisk), gör uppehåll med nivolumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, ska dosen kortikosteroider ökas till 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och nivolumab ska sättas ut permanent.

Immunrelaterad kolit

Allvarlig diarré eller kolit har setts vid behandling med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska kontrolleras för diarré och ytterligare symtom på kolit, så som buksmärta och slem eller blod i avföringen. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid diarré eller kolit av grad 4 ska nivolumab sättas ut permanent och behandling med kortikosteroider ska påbörjas med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid diarré eller kolit av grad 3, gör uppehåll med nivolumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, ska nivolumab sättas ut permanent.

Vid diarré eller kolit av grad 2, gör uppehåll med nivolumab. Ihållande diarré eller kolit ska behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, ska dosen kortikosteroider ökas till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och nivolumab ska sättas ut permanent.

Immunrelaterad hepatit

Allvarlig hepatit har observerats vid behandling med nivolumab. Patienter ska kontrolleras för tecken och symtom på hepatit så som stegring av transaminas och totalbilirubin. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid transaminas- eller totalbilirubinstegring av grad 3 eller 4 ska nivolumab sättas ut permanent och behandling med kortikosteroider ska påbörjas med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid transaminas- eller totalbilirubinstegring av grad 2, gör uppehåll med nivolumab. Ihållande stegring av dessa laboratorievärden bör behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, ska dosen kortikosteroider ökas till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och nivolumab ska sättas ut permanent.

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njursjukdom

Allvarlig nefrit eller nedsatt njurfunktion har setts vid behandling med nivolumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska kontrolleras för tecken eller symtom på nefrit och nedsatt njurfunktion. De flesta patienterna har en asymtomatisk ökning av serumkreatin. Uteslut sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid serumkreatininstegring av grad 4, sätt ut nivolumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid serumkreatininstegring av grad 2 eller 3, gör uppehåll med nivolumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid

förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, ska dosen kortikosteroider ökas till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och nivolumab ska sättas ut permanent.

Immunrelaterade endokrinopatier

Allvarliga endokrinopatier, inklusive hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt, hypofysit, diabetes mellitus och diabetisk ketoacidosis (DKA) har setts vid behandling med nivolumab.

Patienter ska kontrolleras för tecken och symtom på endokrinopatier och för förändringar i sköldkörtelfunktionen (när behandlingen påbörjas och under behandlingen, baserat på klinisk bedömning). Patienter kan ha symtom så som trötthet, huvudvärk, ändrat mentalt status, buksmärta, ovanliga tarmvanor och hypotension eller icke-specifika symtom som kan likna de som ses vid hjärnmetastaser eller underliggande sjukdom. Såvida inte en annan etiologi har identifierats ska tecken eller symtom på endokrinopatier anses vara immunrelaterade.

Vid symtomatisk hypotyreos, gör uppehåll med nivolumab och påbörja behandling med hormonersättning, efter behov. Vid symtomatisk hypertyreos ska uppehåll i behandling med nivolumab göras och behandling med t.ex. tiamazol ska påbörjas, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande bör också övervägas om akut inflammation av sköldkörteln misstänks. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Kontroll av sköldkörtelns funktion bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonbehandling ges.

Vid symtomatisk binjurebarksvikt, gör uppehåll med nivolumab göras och påbörja en fysiologisk ersättningsbehandling med kortikosteroid ska påbörjas efter behov. Kontroll av binjurebarkens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig kortikosteroidbehandling ges.

Vid symtomatisk hypofysit, gör uppehåll med nivolumab och påbörja hormonersättning, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande ska övervägas om akut inflammation av hypofysen misstänks. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Kontroll av hypofysens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonbehandling ges.

Vid symtomatisk diabetes, gör uppehåll med nivolumab och påbörja behandling med insulin, efter behov. Kontroll av blodsocker bör fortsätta för att säkerställa att lämplig insulinbehandling ges.

Immunrelaterade utslag

Allvarliga utslag har setts vid behandling med nivolumab vilka kan vara immunrelaterade (se avsnitt 4.8). Vid utslag av grad 3 ska uppehåll göras med nivolumab och vid grad 4 ska nivolumab sättas ut. Allvarliga utslag behandlas med en hög dos kortikosteroider på 1 till 2 mg/kg prednison eller motsvarande.

Försiktighet ska iakttas när man överväger användning av nivolumab till en patient som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudreaktion vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

Övriga immunrelaterade biverkningar

Följande immunrelaterade biverkningar rapporterades hos färre än 1 % av patienterna behandlade med nivolumab i kliniska studier, oavsett dos eller tumörtyp: pankreatit, uveit, demyelinisering, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducensparet), Guillain-Barrés syndrom, hypopituitarism och myasteniskt syndrom.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska adekvat utredning göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på allvarlighetsgrad av biverkan ska uppehåll med nivolumab göras och kortikosteroider ska administreras. Vid förbättring kan nivolumab återupptas efter

nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Nivolumab ska sättas ut permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som inträffar igen och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

Infusionsreaktioner

Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Vid fall av allvarliga infusionsreaktioner ska infusionen med nivolumab avslutas och lämplig medicinsk behandling ges. Patienter med mild eller måttlig infusionsreaktion kan få nivolumab under noggrann övervakning.

Speciella populationer

Patienter med dåligt allmäntillstånd (performance status ≥ 2), aktiva hjärnmetastaser, autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom och patienter som hade fått systemisk immunsuppressiv behandling före studiestart, exkluderades från kliniska studier på icke-småcellig lungcancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga risk-nyttan för den enskilda individen.

Patienter med kontrollerad salt diet

Varje ml av detta läkemedel innehåller 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

Patientkort

Alla som förskriver Nivolumab BMS ska känna till hanteringsguiden för immunrelaterade biverkningar. Förskrivaren ska informera patienten om riskerna med behandling med Nivolumab BMS. Patienten ska få patientkortet vid varje förskrivningstillfälle.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nivolumab är en human monoklonal antikropp och därför har farmakokinetiska interaktionsstudier inte utförts. Monoklonala antikroppar metaboliseras inte av cytokrom P450(CYP)-enzymer eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer. Därför förväntas inte samtidig administrering av läkemedel som inhiberar eller inducerar dessa enzymer, påverka farmakokinetiken av nivolumab.

Andra former av interaktioner

Systemisk immunsuppression

Användningen av systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva behandlingar vid start, innan nivolumabbehandlingen påbörjas, bör undvikas med anledning av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. Systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva behandlingar kan dock användas, efter att nivolumabbehandlingen har påbörjats, för behandling av immunrelaterade biverkningar. De preliminära resultaten visar att systemisk immunsuppression, efter att nivolumabbehandlingen påbörjats, inte verkar försämra effekten av nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av nivolumab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryofetala toxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG4 passerar placentabarriären och då nivolumab är en IgG4 kan nivolumab potentiellt överföras från modern till det växande fostret. Nivolumab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte den kliniska nyttan överväger den möjliga risken. Preventivmedel ska användas i minst 5 månader efter den sista dosen av Nivolumab BMS.

Amning

Det är okänt om nivolumab utsöndras i bröstmjölk. Eftersom många läkemedel, inklusive antikroppar, kan utsöndras i bröstmjölk kan en risk för nyfödda barn/spädbarn inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta behandlingen med nivolumab beroende på fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Studier som utvärderar effekten av nivolumab på fertilitet har inte utförts. Därmed är effekten av nivolumab på manlig och kvinnlig fertilitet okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte troligt att nivolumab har några effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, baserat på dess farmakodynamiska egenskaper. På grund av risken för biverkningar som trötthet (se avsnitt 4.8) ska patienter rådas att vara försiktiga då de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att nivolumab inte har negativ inverkan på dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nivolumab är främst förknippad med immunrelaterade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga reaktioner, försvann efter initiering av lämplig läkemedelsbehandling eller utsättning av nivolumab (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan).

I sammanslagna data från två studier på icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp (CA209017 och CA209063) var de vanligast ($\geq 10\%$) förekommande biverkningarna trötthet (33 %), minskad aptit (15 %) och illamående (12 %). Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2).

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats i den sammanslagna datan ($n = 248$) från CA209017 och CA209063 visas i tabell 2. Biverkningarna är uppdelade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter med icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som behandlats med nivolumab 3 mg/kg (CA209017 och CA209063)

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	bronkit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanliga	histiocytisk nekrotiserande lymfadenit (Kikuchi lymfadenit)
Immunsystemet	
Mindre vanliga	anafylaktisk reaktion, överkänslighet, infusionsrelaterad reaktion
Endokrina systemet	
Vanliga	hypotyreoos
Mindre vanliga	binjurebarksvikt, tyreoidit
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	perifer neuropati, huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga	myasteniskt syndrom, polyneuropati
Hjärtat	
Mindre vanliga	takykardi
Blodkärl	
Mindre vanliga	vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	pneumonit, dyspné, hosta
Mindre vanliga	lunginfiltration
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	illamående
Vanliga	diarré, stomatit, kräkning, buksmärta, förstoppning, torr mun
Mindre vanliga	kolit, duodenalsår
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	utslag, klåda
Mindre vanliga	urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	muskuloskeletala smärta ^a , artralgi
Mindre vanliga	polymyalgia reumatika
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	tubulointerstitiell nefrit, njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet
Vanliga	feber, ödem
Undersökningar	
Mycket vanliga	ökning av ASAT ^b , ökning av ALAT ^b , ökning av alkaliskt fosfat ^b , ökning av kreatinin ^b , minskning av lymfocyter ^b , minskning av antal blodplättar ^b , minskning av hemoglobin ^b , hypercalcemi ^b , hypocalcemi ^b , hyperkalemi ^b , hypokalemi ^b , hypomagnesemi ^b , hyponatremi ^b
Vanliga	ökning av totalbilirubin ^b , minskning av absolut antal neutrofiler ^b , hypermagnesemi ^b , hypernatremi ^b
Mindre vanliga	ökning av lipas, ökning av amylas

^a Muskuloskeletala smärta är en sammansatt term som inkluderar ryggvärk, skelettsmärta, muskuloskeletala bröstsmärta, muskuloskeletala obehag, myalgi, nacksmärta, smärta i extremiteter, smärta i käken, spinal smärta.

^b Frekvenserna motsvarar andelen patienter vars laboratorievärden förvärrades jämfört med utgångsvärdet. Se "Beskrivning av utvalda biverkningar; Onormala laboratorievärden" nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data för följande immunrelaterade biverkningar är baserade på patienter med icke-småcellig lungcancer som har fått nivolumab 3 mg/kg i två studier (CA209017 och CA209063, se avsnitt 5.1). Hur dessa biverkningar ska hanteras finns beskrivet i avsnitt 4.4.

Immunrelaterad pneumonit

I CA209017 och CA209063 var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, 5,2 % (13/248). Fall av grad 2 och 3 rapporterades hos 2,8 % (7/248) respektive 1,6 % (4/248) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller 5 rapporterades i dessa studier. I fas 1-studien MDX1106-03 har pneumonit, inklusive ett fall av grad 4, rapporterats hos 3/37 patienter (8,1 %) med icke-småcellig lungcancer som fick nivolumab 3 mg/kg.

Mediantiden till debut var 11,6 veckor (intervall: 2,6-85,1). Elva patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande) med en initialdos (medianvärde) på 1,1 mg/kg (intervall: 0,5-4,0) under en mediantid på 4,3 veckor (intervall: 0,6-13,1). Åtta patienter, inklusive 4 patienter med grad 3, behövde sätta ut nivolumab permanent på grund av pneumonit. Biverkningarna var övergående hos alla 13 patienter med en mediantid på 3,9 veckor (intervall: 0,6-13,4).

Immunrelaterad kolit

I CA209017 och CA209063 var incidensen av diarré eller kolit 9,3 % (23/248). Fall av grad 2 och 3 rapporterades hos 2 % (5/248) respektive 1,6 % (4/248) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller 5 rapporterades i dessa studier.

Mediantiden till debut var 5,6 veckor (intervall: 0,1-91,0). Tre patienter, inklusive 2 patienter med grad 3, fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande) med en initialdos (medianvärde) på 0,6 mg/kg (intervall: 0,4-1,3) under en mediantid på 2,0 veckor (intervall: 1,4-14,1). En patient med diarré av grad 3 behövde sätta ut nivolumab permanent. Biverkningarna var övergående hos 19 patienter (83 %) med en mediantid på 2,0 veckor (intervall: 0,1-31,0).

Immunrelaterad hepatit

I CA209017 och CA209063 var incidensen av onormala leverfunktionsvärden 1,2 % (3/248). Fall av grad 2 rapporterades hos 0,4 % (1/248) av patienterna. Inga fall av grad 3-5 rapporterades i dessa studier.

Mediantiden till debut var 25,1 veckor (intervall: 4,1-31,1). Ingen av dessa patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider. En patient med en grad 2-ökning av transaminaser behövde sätta ut nivolumab permanent. Biverkningarna var övergående hos 2 patienter (67 %) med en mediantid på 4,1 veckor (intervall: 2,9-22,3⁺); ⁺ anger att observationen är censrad.

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion

I CA209017 och CA209063 var incidensen av nefrit eller nedsatt njurfunktion hos 3,2 % (8/248). Fall av grad 2 och 3 rapporterades hos 1,2 % (3/248) respektive 0,4 % (1/248) av patienterna. Inga fall av nefrit eller nedsatt njurfunktion av grad 4 eller 5 rapporterades i dessa studier.

Mediantiden till debut var 10,5 veckor (intervall: 2,1-27,0). Två patienter, inklusive patienten med grad 3 (tubulointerstitiell nefrit), fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande) med en initialdos (medianvärde) på 0,8 mg/kg (intervall: 5-1,2) under en mediantid på 5,3 veckor (intervall: 0,9-9,7). Biverkningarna var övergående hos 5 patienter (71 %), inklusive patienten med grad 3, med en mediantid på 5,9 veckor (intervall: 0,7-37,6⁺); ⁺ anger att observationen är censrad.

Immunrelaterade endokrinopatier

I CA209017 och CA209063 var incidensen av sköldkörtelrubbnings, inklusive hypotyreos eller tyreoidit, 4,4 % (11/248). Fall av grad 2 rapporterades hos 3,6 % (9/248) av patienterna. Inga fall av sköldkörtelrubbnings av grad 3-5 rapporterades. Incidensen av binjurebarksvikt var 0,4 % (1/248);

grad 3). Inga fall av hypofysit, diabetes mellitus eller diabetisk ketoacidosis rapporterades i dessa studier.

Mediantiden till debut av dessa endokrinopatier var 17,8 veckor (intervall: 6,1-33,1). Tre patienter, inklusive patienten med binjurebarksvikt av grad 3, fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande) med en initialdos (medianvärde) på 1,1 mg/kg (intervall: 0,5-1,3) under 2,7 veckor (intervall 0,6-4,6). Biverkningarna var övergående hos 6 patienter (50 %) med en mediantid på 20,6 veckor (0,4-47,6⁺); ⁺ anger att observationen är censrad.

Immunrelaterat utslag

I CA209017 och CA209063 var incidensen av utslag 12,1 % (30/248). Fall av grad 2 och 3 rapporterades hos 1,6 % (4/248) respektive 0,8 % (2/248) av patienterna. Inga fall av grad 4 eller 5 rapporterades i dessa studier.

Mediantiden till debut var 8,1 veckor (intervall: 0,3-51,9). Ingen av dessa patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider. Två patienter (1 med utslag av grad 2 och 1 med utslag av grad 3) krävde att nivolumab sattes ut permanent. Biverkningarna var övergående hos 24 patienter (83 %), inklusive de 2 patienterna med grad 3, med en mediantid på 5,7 veckor (0,1-46,9+); + anger att observationen är censrad.

Infusionsreaktioner

I CA209066 och CA209037 var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktioner 1,6 % (4/248). Anafylaktisk reaktion av grad 3 och överkänslighet av grad 4 rapporterades vardera hos 1 patient. Båda dessa fall ledde till utsättning av nivolumab och försvann med behandling.

Onormala laboratorievärden

I CA209017 och CA209063 var andelen patienter som fick en förändring från ursprungsnivån till avvikande laboratorievärde av grad 3 eller 4 följande: 13,2 % fick minskat antal lymfocyter, 9 % fick hyponatremi, 2,9 % fick hyperkalcemi och hyperkalemi, 2,5 % fick minskat hemoglobin (alla grad 3), 2,0 % fick hypokalemi, 1,6 % fick minskat antal neutrofiler, 1,3 % fick hypomagnesemi, 1,2 % fick hypokalcemi, 0,8 % fick ökat totalbilirubin och 0,4 % fick ökat ASAT, minskat antal blodplättar, hypermagnesemi och hypernatremi. Det var ingen försämring till grad 3 eller 4 för ökat ALAT, ökat alkaliskt fosfat och ökat kreatinin.

I studie CA209017 var hyperkalcemi mer frekvent rapporterat i nivolumabgruppen (31/130, 24 %) jämfört med docetaxelgruppen (9/124, 7 %). Den exakta orsaken till detta är okänd. Även om hyperparatyroidism inte rapporterades i CA209017, bör immunrelaterad hyperparatyroidism övervägas speciellt om den förknippas med hypofosfatemi (vilket rapporterades hos 6 patienter i studien med hyperkalcemi).

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns det en risk för ett immunsvaret mot nivolumab. Av de 497 patienter som behandlades med nivolumab 3 mg/kg varannan vecka och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot läkemedlet, uppvisade 51 patienter (10,3 %) positiva svar för behandlingsrelaterade antikroppar mot läkemedlet mätt med elektrokemiluminescent (ECL) test. Endast 4 patienter (0,8 %) ansågs vara kvarstående positiva. Neutraliserande antikroppar upptäcktes i endast 5 av fallen (1,0 %) med positiva antikroppar mot läkemedlet. Det fanns inga tecken på förändrad farmakokinetisk profil eller toxisk profil förknippad med utveckling av antikroppar mot läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier. Vid händelse av överdosering ska patienten kontrolleras noga för tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar ATC-kod: L01XC17.

Verkningsmekanism

Nivolumab är en human immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikropp (HuMAb) som binder till PD-1 (programmerad död-1) receptorn och blockerar dess interaktion med PD-L1 och PD-L2. PD-1-receptorn är en negativ reglerare av T-cellsaktivitet och har visats vara involverad i kontrollen av T-cellsimmunsvar. Bindning av PD-1 med liganderna PD-L1 och PD-L2, som uttrycks på antigenpresenterande celler och som kan uttryckas på tumörer eller andra celler i tumörens närområde, resulterar i hämning av T-cellsproliferation och cytokinsekretion. Nivolumab förstärker T-cellsvar genom blockering av PD-1-bindning till PD-L1- och PD-L2-ligander. I syngena musmodeller resulterade blockering av PD-1-aktivitet till minskad tumörtillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

Randomiserad fas 3-studie jämfört med docetaxel (CA209017)

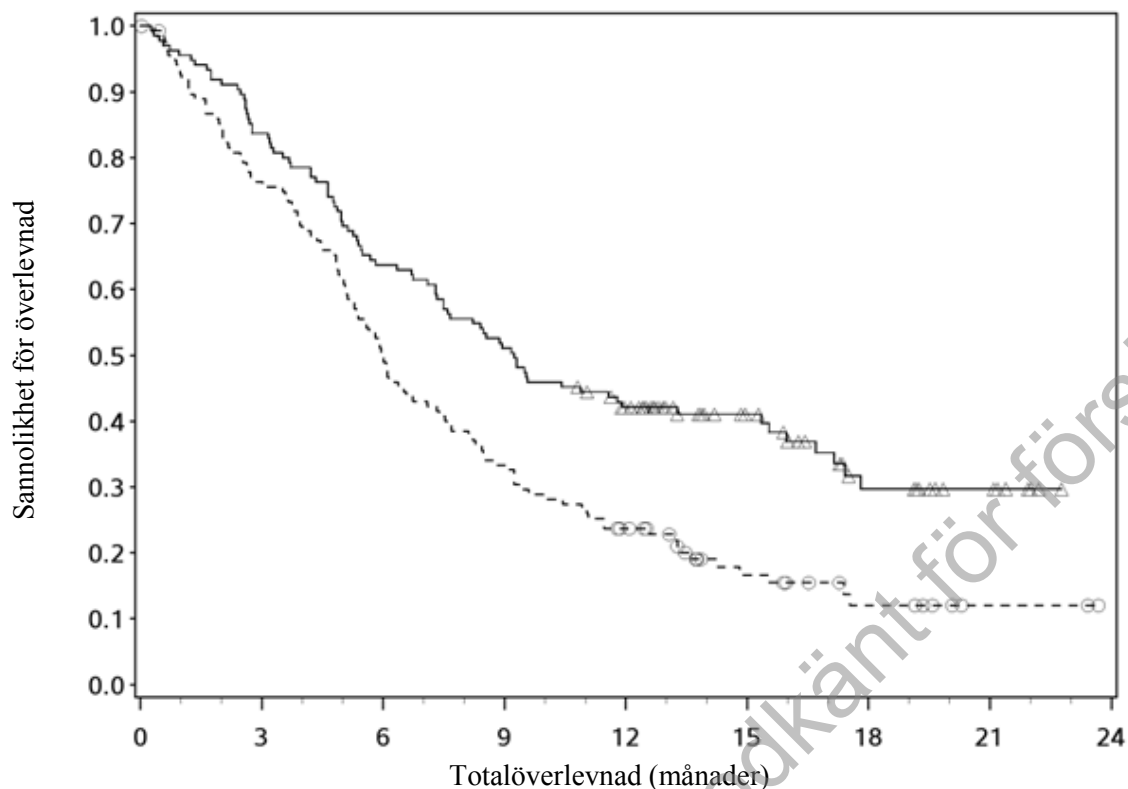
Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209017). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) som hade progredierat under eller efter en tidigare platinabaserad kemoterapi och hade en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status på 0 eller 1. Patienterna inkluderades oavsett PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom eller obehandlade hjärnmetastaser exkluderas från studien. Patienter med behandlade hjärnmetastaser inkluderades om de neurologiskt återgått till utgångsvärdet minst 2 veckor innan enrolling och antingen inte stod på kortikosteroider eller stod på en stabil eller minskande dos av prednison < 10 mg dagligen eller motsvarande.

Totalt randomiserades 272 patienter till att få antingen 3 mg/kg nivolumab (n = 135) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller 75 mg/m² docetaxel (n = 137) var 3:e vecka. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering, enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1, utfördes 9 veckor efter randomisering och fortsatte därefter var 6:e vecka. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (OS). De sekundära effektmåtten var prövarbedömd responsfrekvens (ORR) och progressionsfri överlevnad (PFS). Dessutom utvärderades symtomförbättring och allmänna hälsotillståndet enligt Lung Cancer Symptom Score (LCSS) genomsnittliga symtombörda index respektive EQ-5D Visual Analog Scale (EQ-VAS).

Patientkaraktäristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 63 år (intervall: 39-85) med 44 % ≥ 65 år och 11 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (93 %) och manliga (76 %). Trettioen procent hade progressiv sjukdom rapporterat som bästa respons på deras senaste behandling och 45 % erhöll nivolumab inom 3 månader efter senast avslutad behandling. Utgångsvärde för ECOG performance status var 0 (24 %) eller 1 (76 %).

Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad visas i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad (CA209017)



Antal patienter i studien

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 (händelser: 86/135), median och 95 % CI: 9,23 (7,33, 13,27)

--○-- Docetaxel (händelser: 113/137), median och 95 % CI: 6,01 (5,13, 7,33)

Den observerade fördelen i totalöverlevnad var genomgående för alla subgrupper av patienter. Överlevnadsvinst visades oavsett om patienterna hade tumörer som var PD-L1-negativa eller PD-L1-positiva (cut-off för uttryck på cellmembran var 1 %, 5 % eller 10 %). Emellertid har rollen av denna biomarkör (PD-L1-uttryck) inte fullt utvärderats.

I studie CA209017 inkluderades ett begränsat antal patienter ≥ 75 år (11 i nivolumabgruppen och 18 i docetaxelgruppen). Nivolumab visade numeriskt mindre effekt på totalöverlevnad (HR 1,85: 95 % CI: 0,76, 4,51), progressionsfri överlevnad (HR 1,76: 95 % CI: 0,77, 4,05) och total responsfrekvens (9,1 % vs 16,7 %). Eftersom antalet patienter är så få kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

Effektresultat visas i tabell 3.

Tabell 3: Effektresultat (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Totalöverlevnad		
Händelser	86 (63,7)	113 (82,5)
Risikkvot		0,59
96,85% CI		(0,43, 0,81)
p-värde		0,0002
Medianvärde (95% CI) månader	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,3, 7,3)
Frekvens (95% CI) vid 12 månader	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Bekräftad objektiv respons		
(95 % CI)	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
Odds kvot (95 % CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
p-värde		2,64 (1,27, 5,49) 0,0083
Komplett respons (CR)	1 (0,7 %)	0
Partiell respons (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabil sjukdom (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	Ej uppnått (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	105 (77,8)	122 (89,1)
Risikkvot		0,62
95% CI		(0,47, 0,81)
p-värde		< 0,0004
Mediantid (95% CI) (månader)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Frekvens (95% CI) vid 12 månader	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

Frekvensen av sjukdomsrelaterade symtomförbättringar, mätt med LCSS, var likartad mellan nivolumabgruppen (18,5 %) och docetaxelgruppen (21,2 %). Genomsnittlig EQ-VAS ökade över tid för båda behandlingsgrupperna, vilket tyder på bättre övergripande hälsostatus för patienter som står kvar på behandlingen.

Enarmad fas 2-studie (CA209063)

Studie CA209063 var en enarmad, öppen studie på 117 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter två eller flera linjers behandling. I övrigt liknande inklusionskriterierna de för studie CA209017. Nivolumab 3 mg/kg visade en total responsfrekvens på 14,5 % (95 % CI: 8,7-22,2 %), en medianöverlevnad på 8,21 månader (95 % CI: 6,05-10,9 månader) och en progressionsfri överlevnad (medianvärde) på 1,87 månader (95 % CI 1,77-3,15 månader). Den progressionsfria överlevnaden mättes med RECIST version 1.1. Den uppskattade frekvensen för 1-års överlevnad var 41 %.

Säkerhet och effekt hos äldre

Ingen skillnad i säkerhet eller effekt rapporterades hos äldre (> 65 år) och yngre patienter (< 65 år). Data från patienter ≥ 75 år är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för nivolumab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för nivolumab är linjär i dosintervallet 0,1 till 10 mg/kg. Medelvärde för geometriskt clearance (CL) var 9,5 ml/h, terminal halveringstid var 26,7 dagar och genomsnittlig exponering vid steady state (nivolumab 3 mg/kg varannan vecka) var 75,3 µg/ml, baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Clearance för nivolumab ökade med ökad kroppsvikt. Normalisering av dosen för kroppsvikt gav en i huvudsak enhetlig steady-state-nivå av sanna koncentrationer över ett brett spektrum av kroppsvikter (34-162 kg).

Metabolismen för nivolumab har ännu inte karakteriserats. Nivolumab förväntas brytas ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar på samma sätt som endogena IgG.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys tyder inte på några skillnader i CL för nivolumab baserat på ålder, kön, etnicitet, tumörtyp, tumörstorlek och nedsatt leverfunktion. Även om ECOG-status, utgångsvärdet av glomerulär filtrationshastighet (GFR), albumin, kroppsvikt och lätt nedsatt leverfunktion hade effekt på CL för nivolumab, var effekten inte kliniskt betydelsefull.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på CL för nivolumab utvärderades hos patienter med lätt (GFR < 90 och ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), måttligt (GFR < 60 och ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) eller gravt (GFR < 30 och ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) i populationsfarmakokinetiska analyser. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i CL för nivolumab sågs mellan patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på CL för nivolumab utvärderades hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $1,0 \times$ till $1,5 \times$ ULN eller ASAT > ULN som definierat enligt ”National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction” n = 92) jämfört med patienter med normal leverfunktion (totalbilirubin och ASAT \leq ULN; n = 804) i populationsfarmakokinetiska analyser. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i CL för nivolumab sågs mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Nivolumab har inte studerats hos patienter med måttligt (totalbilirubin $> 1,5 \times$ till $3 \times$ ULN och oavsett ASAT-värde) eller gravt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN och oavsett ASAT-värde) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I modeller med gravida möss har det visats att blockering av PD-L1-signalering stör toleransen till fostret och ökar förlust av foster. Effekterna av nivolumab på prenatal och postnatal utveckling utvärderades hos apor som fick nivolumab två gånger i veckan från påbörjad organogenes i första trimestern fram till nedkomsten, vid exponeringsnivåer som antingen var 8 eller 35 gånger högre än de som observerats med den kliniska dosen 3 mg/kg nivolumab (baserat på AUC). Det var en dosberoende ökning av förlust av foster och ökad neonatal dödlighet med början i den tredje trimestern.

Den kvarvarande avkomman från nivolumabbehandlade honor överlevde till planerad avlivning, utan några behandlingsrelaterade kliniska fynd, utan förändring från normal utveckling, utan effekt på organens vikt eller synliga och mikroskopiska patologiska förändringar. Resultat av tillväxtindex så väl som teratogena, neurobeteendemässiga, immunologiska och kliniskt patologiska parametrar under den 6 månader långa postnatala perioden var jämförbara med kontrollgruppen. Baserat på verkningsmekanismen kan exponering av nivolumab till foster ändå öka risken av utveckling av

immunrelaterade sjukdomar eller förändra normala immunresponsen. Immunrelaterade sjukdomar har rapporterats hos PD-1-knockout möss.

Fertilitetsstudier har inte utförts med nivolumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitratdihydrat
Natriumklorid
Mannitol (E421)
Pentetsyra (dietyltriämin pentaättiksyra)
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Infusion med Nivolumab BMS får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

2 år.

Efter öppnande

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet infunderas eller spädas och infunderas omedelbart efter öppnandet.

Efter beredning av infusionen

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart, har kemisk och fysikalisk stabilitet för Nivolumab BMS visats under 24 timmar vid 2 °C-8 °C i skydd från ljus och maximalt 4 timmar vid 20°C-25°C i dagsljus (denna 4-timmarsperiod av de totala 24 timmarna ska inkluderas i administreringstiden).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning av infusionen finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (belagt butylgummi) och en mörkblå flip-off kapsyl (aluminium). Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

10 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (belagt butylgummi) och en grå flip-off kapsyl (aluminium). Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning ska utföras av utbildad personal i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Beredning och administrering

Beräkna dosen

Den förskrivna dosen anges i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges baserat på den förskrivna dosen. Det kan behövas mer än en injektionsflaska av Nivolumab BMS för att ge den totala dosen till patienten.

- Den totala dosen nivolumab i mg = patientens vikt i kg × den förskrivna dosen i mg/kg.
- Volymen Nivolumab BMS-koncentratet som krävs för att bereda dosen (ml) = den totala dosen i mg, dividerat med 10 (styrkan av Nivolumab BMS-koncentratet är 10 mg/ml).

Beredning av infusionen

Säkerställ aseptiska förhållanden vid beredning av infusionslösningen. Lösningen ska beredas i LAF-bänk eller säkerhetsskåp med standardmässiga försiktighetsåtgärder för säker hantering av intravenösa läkemedel.

Nivolumab BMS kan användas för intravenös administrering antingen:

- utan spädning, efter överföring via en steril spruta till en infusionsbehållare, eller
- efter spädning till en så låg koncentration som 1 mg/ml. Slutkoncentrationen av infusionen bör vara mellan 1 och 10 mg/ml. Nivolumab BMS-koncentrat kan spädas med antingen:
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, eller
 - 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion

STEG 1

- Inspektera Nivolumab BMS-koncentratet avseende partiklar eller missfärgning. Skaka inte injektionsflaskan. Nivolumab BMS-koncentrat är klar till opalescent, ofärgad till ljusgul vätska som kan innehålla ett fåtal ljusa partiklar.
- Dra upp den volym Nivolumab BMS-koncentrat som krävs genom att använda en lämplig steril spruta.

STEG 2

- Överför koncentratet till en steril tom glasflaska eller en intravenös behållare (PVC eller polyolefin).
- Om tillämpligt, späd med den volym som krävs av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion. Blanda försiktigt genom att rotera flaskan för hand. Skaka inte.

Administrering

Nivolumab BMS-infusion får inte administreras som en intravenös stöddos eller bolusinjektion.

Administrera Nivolumab BMS-infusionen intravenöst under 60 minuter.

Infusion med Nivolumab BMS får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra substanser.

Använd en separat infart för infusionen.

Använd ett infusionsset och ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm).

Nivolumab BMS-infusion är kompatibel med PVC-behållare, polyolefin-behållare, glasflaskor, PVC-infusionsset och inbyggda filter med polyetersulfonmembran med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm.

Efter att dosen av nivolumab har administrerats, skölj infarten med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Destruktion

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1026/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehållet och formatet av utbildningsprogrammet, inklusive

kommunikation till media, distribueringsmöjligheter och andra aspekter av programmet innan lansering av Nivolumab BMS i medlemslandet.

Målsättningen med utbildningsprogrammet är att öka medvetandet om de möjliga immunmedierade biverkningarna som förknippas med Nivolumab BMS, hur man hanterar dessa och att öka medvetandet hos patienter eller deras vårdgivare om tecken och symtom som är relevanta för tidig upptäckt av dessa biverkningar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare i medlemslandet som förväntas förskriva och använda Nivolumab BMS har tillgång till/fått följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial till läkare
- Patientkort

Utbildningsmaterialet till läkare ska innehålla:

- Produktresumén
- Hanteringsguide för biverkningar

Hanteringsguiden för biverkningar ska innehålla följande nyckelelement:

- Relevant information (t.ex. allvarlighet, svårighetsgrad, frekvens, tid till debut, reversibilitet av aktuell biverkning) för följande säkerhetsaspekter:
 - Immunrelaterad pneumonit
 - Immunrelaterad kolit
 - Immunrelaterad hepatit
 - Immunrelaterad nefrit eller nedsatt njurfunktion
 - Immunrelaterad endokrinopati
 - Immunrelaterat utslag
 - Andra immunrelaterade biverkningar
- Detaljer hur man minimerar säkerhetsaspekter genom lämplig övervakning och behandling
- **Patientkortet** ska innehålla följande nyckelelement:
- Behandling med Nivolumab BMS kan öka risken för:
 - Immunrelaterad pneumonit
 - Immunrelaterad kolit
 - Immunrelaterad hepatit
 - Immunrelaterad nefrit eller nedsatt njurfunktion
 - Immunrelaterad endokrinopati
 - Immunrelaterat utslag
 - Andra immunrelaterade biverkningar
- Tecken och symtom på säkerhetsaspekter och när man ska kontakta läkare
- Kontaktuppgifter till förskrivande läkare
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
1. Post-authorization efficacy study (PAES): Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka uppdaterade överlevnadsdata för studie CA209017: en randomiserad fas III studie med nivolumab jämfört med docetaxel hos patienter med avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som har progredierat under eller efter en tidigare behandling med platinabaserad kemoterapi.	Uppdaterade data ska skickas senast 31 december 2015
<p>2. Värdet av biomarkörer för att förutsäga effekten av nivolumab ska undersökas vidare:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Att fortsätta undersöka optimal cut-off för PD-L1-positivitet baserat på nuvarande använd testmetod för att vidare klarlägga dess värde som prediktor för nivolumabs effekt. Dessa analyser utförs i studierna CA209037 och CA209066 hos patienter med avancerat melanom. 2. Att fortsätta undersöka värdet av andra biomarkörer än PD-L1-uttryck på tumörcellmembrannivå genom IHC (t.ex. andra metoder/tester och associerade cut-off som kan visa sig känsligare och mer specifika i att förutsäga hur man svarar på behandlingen baserat på PD-L1, PD-L2, tumörinfiltrerande lymfocyter mätt med CD8+T densitet, RNA signature etc) som prediktorer för nivolumabs effekt. Dessa ytterligare analyser av biomarkörer sker i studierna CA209038 och CA209066. 3. Att efter godkännandet fortsätta undersöka relationen mellan PD-L1- och PD-L2-uttryck i fas I (CA209009, CA209038 och CA209064). 4. Att fortsätta undersöka de associativa analyserna mellan PD-L1- och PD-L2-uttryck i studie CA209066. 5. Att efter godkännandet fortsätta undersöka möjliga förändringar i PD-L1-status av tumören under behandling och/eller tumörprogression i studierna CA209009, CA209038 och CA209064. 	<p>30 september 2015</p> <p>30 september 2015</p> <p>31 mars 2017</p> <p>31 december 2017</p> <p>30 september 2017</p>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
nivolumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 4 ml innehåller 40 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 10 ml innehåller 100 mg nivolumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Nivolumab BMS 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning nivolumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

Det är viktigt du har patientkortet med dig under behandlingen.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nivolumab BMS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Nivolumab BMS
3. Hur du använder Nivolumab BMS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nivolumab BMS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nivolumab BMS är och vad det används för

Nivolumab BMS är ett läkemedel som används för att behandla framskriden icke-småcellig lungcancer (en typ av lungcancer) hos vuxna. Det innehåller den aktiva substansen nivolumab som är en human monoklonal antikropp, ett slags protein designat för att känna igen och binda till en specifik målsubstans i kroppen.

Nivolumab binder till ett målprotein som kallas programmerad-död-1-receptor (PD-1). PD-1 kan stänga av aktiviteten av T-celler (en sorts vita blodkroppar som bildar en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar). Genom att binda till PD-1, blockerar nivolumab receptorns aktivitet och hindrar den från att stänga av dina T-celler. Detta ökar T-cellernas aktivitet mot lungcancer celler.

2. Vad du behöver veta innan du använder Nivolumab BMS

Du ska inte ges Nivolumab BMS

- om du är **allergisk** mot nivolumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar"). **Tala med läkare** om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Nivolumab BMS då det kan orsaka:

- **Problem med dina lungor** som andningssvårigheter eller hosta. Detta kan vara tecken på inflammation i lungorna (lunginflammation eller ett tillstånd som kallas för interstitiell lungsjukdom).
- **Diarré** (vattnig, lös eller mjuk avföring) eller andra symtom på **inflammation i tarmarna** (kolit) så som magsmärtor och slem eller blod i avföringen.
- **Inflammation i levern (hepatit)**. Tecken och symtom på hepatit kan vara onormala leverfunktionsvärden, gulfärgade ögon eller hud (gulsot), smärta på höger sida av magen eller trötthet.

- **Inflammation eller problem med njurarna.** Tecken och symtom kan vara onormala njurfunktionsvärden eller minskad mängd urin.
- **Problem med dina hormonproducerande körtlar** (omfattande hypofysen, sköldkörteln och binjurarna) som kan påverka hur dessa körtlar fungerar. Tecken och symtom på att dessa körtlar inte fungerar som de ska kan vara extrem trötthet, viktförändring eller huvudvärk och synrubbingar.
- **Diabetes** (symtom så som överdriven törst, kraftigt ökad mängd urin, ökad aptit med viktörlust, trötthetskänsla, dåsighet, svaghet, nedstämdhet, irritabilitet och allmän sjukdomskänsla) eller **diabetisk ketoacidosis** (syra i blodet som kommer från diabetesen).
- **Inflammation i huden** som kan orsaka utslag och klåda.

Tala omedelbart om för läkare om du har något av dessa tecken eller symtom, eller om de förvärras.

Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel på egen hand. Din läkare kan:

- ge dig andra läkemedel för **att förebygga komplikationer** och minska symtomen,
- senarelägga nästa dos av Nivolumab BMS,
- eller helt avbryta behandlingen med Nivolumab BMS.

Notera att dessa tecken och symtom **kan vara fördröjda** och kan utvecklas veckor eller månader efter din senaste dos. Före behandling kommer läkaren att kontrollera din allmänna hälsa. Du kommer också få ta **blodprover** under din behandling.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Nivolumab BMS om:

- du har fått veta att din **cancer har spridit sig till hjärnan**
- du har en **autoimmunsjukdom** (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)
- du tidigare har haft **inflammation i lungorna**
- du har tagit **läkemedel för att undertrycka ditt immunförsvar.**

Barn och ungdomar

Nivolumab BMS ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Nivolumab BMS

Innan du får Nivolumab BMS, tala om för läkare om du tar några läkemedel som sänker ditt immunförsvar, som kortikosteroider, då dessa läkemedel kan påverka effekten av Nivolumab BMS. När du väl påbörjat behandling med Nivolumab BMS kan dock din läkare ge dig kortikosteroider för att minska möjliga biverkningar som du kan få under din behandling och detta kommer inte att påverka effekten av läkemedlet.

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. **Ta inga andra läkemedel** under din behandling utan att först tala med läkare.

Graviditet och amning

Tala om för läkare om du är eller tror du är gravid, om du planerar att skaffa barn eller om du ammar.

Använd inte Nivolumab BMS om du är gravid om inte din läkare specifikt uppmanar dig att göra det. Effekterna av Nivolumab BMS hos gravida kvinnor är inte kända, men det är möjligt att den aktiva substansen, nivolumab, kan skada ett ofött barn.

- Om du är kvinna i fertil ålder, måste du använda **effektivt preventivmedel** under behandlingen med Nivolumab BMS och minst 5 månader efter sista dosen av Nivolumab BMS.
- **Tala om för läkare** om du blir gravid under behandlingen med Nivolumab BMS.

Det är inte känt om nivolumab passerar över till bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. **Fråga läkare** om du kan amma under eller efter behandlingen med Nivolumab BMS.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att nivolumab påverkar körförmågan eller användning av maskiner, men var försiktig då du utför dessa aktiviteter tills du är säker på att nivolumab inte påverkar dig negativt.

Nivolumab BMS innehåller natrium

Tala om för din läkare om du ordinerats en saltfattig kost (med lågt natriuminnehåll) innan du får Nivolumab BMS. Detta läkemedel innehåller 2,5 mg natrium per ml koncentrat.

Du hittar även denna information i patientkortet som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du har patientkortet med dig och visar det för din partner och sjukvårdspersonal.

3. Hur du använder Nivolumab BMS

Hur mycket Nivolumab BMS ges

Mängden Nivolumab BMS beräknas utifrån din kroppsvikt. Rekommenderad dos är 3 mg nivolumab per kg kroppsvikt.

Beroende på din dos, kommer rätt mängd Nivolumab BMS att spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion före användning. Mer än en injektionsflaska Nivolumab BMS kan krävas för att erhålla rätt dos.

Hur Nivolumab BMS ges

Du kommer att få behandling med Nivolumab BMS på sjukhus eller klinik, under överinseende av en erfaren läkare.

Nivolumab BMS kommer att ges till dig via infusion (dropp) in i en ven (intravenöst) under 60 minuter varannan vecka. Din läkare kommer fortsätta ge dig Nivolumab BMS så länge som du har nytta av det eller tills du inte längre tolererar behandlingen.

Om du missar en dos av Nivolumab BMS

Det är mycket viktigt för dig att du kommer till dina inbokade besök för att få Nivolumab BMS. Om du missar ett besök, fråga din läkare när ni ska planera in din nästa dos.

Om du slutar att använda Nivolumab BMS

Om du slutar din behandling kan effekten av läkemedlet utebli. Avsluta inte behandlingen med Nivolumab BMS utan att ha diskuterat detta med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om din behandling eller om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer diskutera dessa med dig och förklara risken och nyttan med din behandling.

Var uppmärksam på viktiga symtom på inflammation. Nivolumab BMS påverkar ditt immunsystem och kan orsaka inflammation i delar av kroppen. Inflammation kan orsaka allvarlig skada på kroppen och vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande och behöva behandling, eller att användningen av nivolumab avbryts.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med nivolumab:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 personer)

- Minskad aptit
- Illamående
- Känsla av trötthet eller svaghet

Vanliga (upp till 1 av 10 personer)

- Försämrad funktion av sköldkörteln som kan orsaka trötthet eller viktökning
- Inflammation i nerverna som orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben, huvudvärk, yrsel

- Inflammation i lungorna, som kännetecknas av hosta och andningssvårigheter, andfäddhet, hosta
- Diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), sår i munnen och på läpparna, kräkningar, ont i magen, förstoppning, muntorrhet
- Hudutslag, klåda
- Smärta i muskler, ben och leder
- Feber, ödem (svullnad)

Mindre vanliga (upp till 1 av 100 personer)

- Infektioner i luftvägarna
- En sjukdom som orsakar inflammation eller förstoring av en lymfkörtel (Kikuchi lymfadenit)
- Allergisk reaktion, reaktioner relaterade till den metod som används när du får läkemedlet
- Binjurarna inte fungerar korrekt, inflammation i sköldkörteln
- Ett tillstånd då musklerna lätt blir svaga och trötta (myasteniskt syndrom), skador på nerverna i olika delar av kroppen vilket kan orsaka nedsatt känsel eller påverka rörelserna
- Onormalt hög hjärtfrekvens
- Inflammation i blodkärlen
- Vätska i lungorna
- Inflammation i tarmarna (kolit), sår i tunntarmen
- Nässelutslag (kliande, ojämna utslag)
- Inflammation i musklerna vilket orsakar smärta eller stelhet
- Njursjukdom, njursvikt

Tala omedelbart om för läkare om du får någon av ovanstående biverkningar. Försök inte att behandla symtomen med andra läkemedel på egen hand.

Förändringar i provsvar

Nivolumab BMS kan orsaka förändrade provsvar på de tester som din läkare gör. Dessa omfattar:

- Minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre), vita blodkroppar (som är viktiga vid försvar mot infektioner) eller blodplättar (celler som hjälper blodet att stelna)
- Onormala leverfunktionsvärden (ökade nivåer av leverenzymerna aspartataminotransferas, alaninaminotransferas eller alkaliskt fosfat i blodet, ökade blodnivåer av bilirubin)
- Onormala njurfunktionsvärden (ökade mängder kreatinin i blodet)
- Onormala nivåer av kalcium, kalium, magnesium eller natrium i blodet
- Ökad nivå av ett enzym som bryter ner fetter och av ett enzym som bryter ner stärkelse.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, **tala med läkare**. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nivolumab BMS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nivolumab.
En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg nivolumab
En injektionsflaska innehåller antingen 40 mg (i 4 ml) eller 100 mg (i 10 ml) nivolumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitratdihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2 ” Nivolumab BMS innehåller natrium”), mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Nivolumab BMS koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat), är en klar till opalescent, färglös till ljusgul vätska som kan innehålla (ett fåtal) ljusa partiklar.

Den finns i förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska som innehåller 4 ml eller 1 injektionsflaska som innehåller 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**Beredning och administrering av Nivolumab BMS**

Beredning ska utföras av utbildad personal i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Beräkna dosen

Den förskrivna dosen anges i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges baserat på den förskrivna dosen. Det kan behövas mer än en injektionsflaska av Nivolumab BMS för att ge den totala dosen till patienten.

- Den **totala dosen nivolumab** i mg = patientens vikt i kg × den förskrivna dosen i mg/kg.
- **Volym Nivolumab BMS-koncentrat** som krävs för att bereda dosen (ml) = den totala dosen i mg, dividerat med 10 (styrkan av Nivolumab BMS-koncentratet är 10 mg/ml).

Beredning av infusionen

Säkerställ aseptiska förhållanden vid beredning av infusionslösningen. Lösningen ska beredas i LAF-bänk eller säkerhetsskåp med standardmässiga försiktighetsåtgärder för säker hantering av intravenösa läkemedel.

Nivolumab BMS kan användas för intravenös administrering antingen:

- **utan spädning**, efter överföring via en steril spruta till en infusionsbehållare, eller
- **efter spädning** till en så låg koncentration som 1 mg/ml. Slutkoncentrationen av infusionen bör vara mellan 1 och 10 mg/ml. Nivolumab BMS-koncentrat kan spädas med antingen:
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, eller
 - 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

STEG 1

- Inspektera Nivolumab BMS-koncentratet avseende partiklar eller missfärgning. Skaka inte injektionsflaskan. Nivolumab BMS-koncentrat är en klar till opalescent, ofärgad till ljusgul vätska som kan innehålla ett fåtal ljusa partiklar.
- Dra upp den volym Nivolumab BMS-koncentrat som krävs genom att använda en lämplig steril spruta.

STEG 2

- Överför koncentratet till en steril, tom glasflaska eller en intravenös behållare (PVC eller polyolefin).
- Om tillämpligt, späd med den volym som krävs av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion. Blanda försiktigt genom att rotera flaskan för hand. Skaka inte.

Administrering

Nivolumab BMS-infusion får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion. Administrera Nivolumab BMS-infusionen **intravenöst under 60 minuter**.

Infusion med Nivolumab BMS får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra substanser. Använd en separat infart för infusionen.

Använd ett infusionsset och ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm).

Nivolumab BMS-infusion är kompatibel med:

- PVC-behållare
- Behållare av polyolefin
- Glasflaskor
- PVC-infusionsset
- Inbyggda filter med polyetersulfonmembran med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm.

Efter att dosen av nivolumab har administrerats, spola infarten med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Förvaringsanvisningar och hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

Nivolumab BMS ska **förvaras i kylskåp** (2°C till 8°C). Injektionsflaskorna ska förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Nivolumab BMS får ej frysas.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Nivolumab BMS-infusion

Infusionen med Nivolumab BMS ska slutföras inom 24 timmar från beredning. Om det inte används omedelbart kan lösningen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i skydd från ljus i upp till 24 timmar [maximalt 4 timmar av de totala 24 timmarna kan vara vid rumstemperatur och i rumsljus]. Övriga förvaringstider och betingelser är på användarens ansvar.

Destruktion

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning