

▼ OPDIVO[®]

(nivolumab)

Riskminimeringsinformation för hälso- och sjukvårdspersonal

För en fullständig lista över godkända indikationer och fullständig förskrivarinformation, se produktresumé (SmPC) för OPDIVO på www.ema.europa.eu eller www.fass.se

▼ 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 via www.lakemedelsverket.se. Biverkningar bör också rapporteras till Medicinsk Information på Bristol-Myers Squibb på telefonnummer: 08-585 07 304 eller email: medinfo.sweden@bms.se.



Bristol-Myers Squibb

www.bms.com/se

Version 10.0, december 2019

Läs följande avsnitt för att lära mer om hur man hanterar immunrelaterade biverkningar:

Riskminimeringsinformationen	5
Sammanfattning av viktig information	6
Vad är OPDIVO (nivolumab)?	7
Checklista vid patientbesök	8
Tidig diagnos och rätt behandling av immunrelaterade biverkningar	10
Hantering av specifika immunrelaterade biverkningar	12
<i>Pneumonit</i>	12
<i>Kolit</i>	13
<i>Hepatit</i>	14
<i>Hudreaktioner</i>	14
<i>Nefrit och nedsatt njurfunktion</i>	15
<i>Endokrinopatier</i>	16
Övriga immunrelaterade biverkningar	18
Potentiell risk för komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation när OPDIVO ges före eller efter transplantation	20
Infusionsreaktioner	21
Patientkort	22

Riskminimeringsinformationen

- Tillhandahålls för hälso- och sjukvårdspersonal som är involverade i behandlingen av patienter med OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY.
 - När OPDIVO administreras i kombination med YERVOY, se även produktresumén för YERVOY innan behandlingen påbörjas.
- Är nödvändig för att säkerställa en säker och effektiv användning av OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY och lämplig hantering av eventuella immunrelaterade biverkningar.
- Ska läsas innan förskrivning och administrering av OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY.
 - För fullständig lista över godkända indikationer (inklusive i kombination med YERVOY) och fullständig förskrivarinformation, se produktresumén för OPDIVO.
- Introducerar ett Patientkort som ansvarig läkare skall gå igenom tillsammans med patienten före varje behandlingstillfälle och vid varje besök, för att säkerställa patientens förståelse för biverkningar och behovet av att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om patienten får biverkningar.

Sammanfattning av viktig information

- OPDIVO som monoterapi eller i kombination med YERVOY ökar risken för allvarliga immunrelaterade biverkningar (irARs), som kan inkludera pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och nedsatt njurfunktion, endokrinopatier, hudreaktioner och andra immunrelaterade biverkningar (beskrivs i detalj senare), så väl som möjliga komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).
- Immunrelaterade biverkningar kan uppträda flera månader efter sista dosen med OPDIVO.
- Tidig diagnos och lämplig behandling av immunrelaterade biverkningar är avgörande för att minimera livshotande komplikationer.
- Misstänkta biverkningar måste omedelbart utvärderas för att utesluta infektiösa eller andra alternativa etiologier.
- Baserat på de immunrelaterade biverkningarnas svårighetsgrad, gör dosuppehåll i behandlingen eller avbryt den. Systemisk kortikosteroidbehandling med eller utan ytterligare immunosuppressiv behandling kan komma att krävas.
- Som tillägg till kortikosterioder, kan hormonersättning komma att krävas för behandling av endokrinopatier. Vid förbättring, kan behandlingen återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Behandlingen måste avbrytas permanent vid återkommande svåra immunrelaterade biverkningar och vid livshotande immunrelaterade biverkningar.
- Patienter och vårdgivare bör informeras om symtomen för dessa immunrelaterade biverkningar och vikten av att omedelbart rapportera dem till den behandlande läkaren.

Vad är OPDIVO (nivolumab)?

OPDIVO 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 till liganderna PD-L1 och PD-L2, som kan uttryckas på antigenpresenterande celler, tumörceller eller andra celler i tumörens närområde, resulterar i att T-cellsproliferation och cytokinsekretion hämmas.

OPDIVO förstärker T-cellssvar (inklusive antitumörsvär) genom att blockera bindningen av PD-1 till PD-L1- och PD-L2-liganderna.

OPDIVO i kombination med YERVOY

OPDIVO (anti-PD-1) i kombination med YERVOY (anti-CTLA-4) är godkänt för flera indikationer som specificeras i den senaste produktresumén (SmPC) för OPDIVO.

YERVOY är en helt human monoklonal antikropp (IgG1) som ökar T-cellsaktiviteten för att bekämpa tumörceller genom att hämma cytotoxiskt T-lymfocytassocierade antigen 4 (CTLA-4).

Checklista vid patientbesök

FÖRSTA BESÖKET

- Kontrollera:
 - Tecken och symtom på störningar i elektrolytbalansen, uttorkning, endokrinopatier, hyperglykemi och förändringar i sköldkörtelfunktionen
 - Leverfunktionstester - OPDIVO ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $> 1,5 \times$ till $3 \times$ det övre normala gränsvärdet (upper limit of normal [ULN])) och oavsett aspartataminotransferas [ASAT]) eller gravt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN och oavsett ASAT)
 - Eventuella tidigare medicinska tillstånd
 - Om patienten har genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
 - Om patienten är allergisk mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
 - Om patienten tar systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling innan behandlingen med OPDIVO påbörjats
 - Om patienten är gravid, planerar att bli gravid eller om patienten ammar
 - Om patienten tillhör en särskild patientgrupp där försiktighet krävs, vilket innefattar begränsad eller avsaknad av data
 - Tecken och symtom på tillstånd som finns angivna i avsnitten *Varningar och försiktighet* eller *Kontraindikationer* i produktresumén för OPDIVO
- Diskutera behandlingen med patienten, fyll i Patientkortet och informera patienten om att alltid bära det med sig
- Informera patienten att inte behandla sina egna symtom och att omedelbart söka läkarvård om någon biverkning inträffar eller förvärras
- Informera patienten att han/hon i vissa fall kan få tillväxt av befintliga tumörer eller utveckla nya tumörer, men det betyder nödvändigtvis inte att behandlingen är ineffektiv

ALLA EFTERFÖLJANDE BESÖK

- Gör lämpliga kontroller (enligt listan för det första besöket)
- Kontrollera om det finns tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar
- Påminn patienten att inte behandla sina egna symtom
- Påminn patienten att omedelbart kontakta dig om de upplever en biverkning, även om den är mild
- Påminn patienten att tidig diagnos och lämplig behandling är avgörande för att minimera allvarlighetsgraden av biverkningar och tillhörande komplikationer
- Påminn patienten att alltid bära Patientkortet med sig

Tidig diagnos och rätt behandling av immunrelaterade biverkningar

- Att snabbt upptäcka biverkningar och få rätt behandling är avgörande för att minimera livshotande komplikationer.
- Patienter ska övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO, eller kombinationen av OPDIVO och YERVOY, kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling.
- För immunrelaterade biverkningar av grad 2 eller högre: sök tidigt råd från relevant specialist (t.ex. en gastroenterolog vid kolit) om hantering av biverkningar.
- Kortikosteroider, med eller utan ytterligare immunsuppressiv behandling, kan behövas vid behandling av svåra immunrelaterade biverkningar.
 - Om immunsuppression med kortikosteroider används för att behandla en biverkning, bör nedtrappning på åtminstone 1 månad påbörjas vid en förbättring. En snabb nedtrappning kan leda till att biverkningen förvärras eller återkommer.
 - Icke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling ska läggas till om läget förvärras eller om förbättring uteblir trots användning av kortikosteroider.
 - Behandling med OPDIVO eller kombinationen av OPDIVO och YERVOY ska inte återupptas medan patienten får immunsuppressiva doser av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling.
 - Profylaktisk antibiotikabehandling bör användas för att förhindra opportunistiska infektioner hos patienter som får immunsuppressiv behandling.
- Som tillägg till kortikosteroider, kan behandling med hormonerättning komma att krävas för behandling av endokrinopatier.
- Atypiska svar (det vill säga en initial temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna följt av tumörkrympning) har observerats. Det rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling med OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY till dess att sjukdomsprogression har bekräftats.
- Vid behandlingsuppehåll när OPDIVO administreras i kombination med YERVOY, görs uppehåll med båda läkemedlen. Om dosering återupptas efter ett avbrott kan behandling, med kombinationen eller OPDIVO monoterapi, återupptas utifrån bedömning av varje enskild patient.

- Behandling med OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY ska sättas ut permanent vid:
 - Alla grad 4 immunrelaterade biverkningar.
 - Alla grad 3 återkommande immunrelaterade biverkningar.
 - Första debut av följande grad 3 immunrelaterade biverkningar: pneumonit, förhöjda ASAT/ ALAT/bilirubin, bekräftat Stevens-Johnsons syndrom (SJS), binjurebarkssvikt eller myokardit.
 - Första debut av grad 3 diarré/kolit vid kombinationsbehandling med OPDIVO och YERVOY eller under monoterapifasen av OPDIVO efter kombinationsbehandling.
 - Alla grad 2- eller 3-biverkningar som består trots behandlingsjusteringar.
 - Ingen möjlighet att minska kortikosteroiddosen till 10 mg prednison eller motsvarande per dag.
- För mer information angående behandling, vänligen läs produktresumén för OPDIVO (och för YERVOY om du använder kombinationsbehandling).

Hantering av specifika immunrelaterade biverkningar

Detta avsnitt innehåller ytterligare detaljerad vägledning om behandling av immunrelaterade biverkningar.

Allvarlighetsgraderna för immunrelaterade biverkningar är i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

PNEUMONIT

Övervaka för t.ex. röntgenförändringar såsom fokala GGO (ground glass opacities) eller fläckiga infiltrat, dyspné och hypoxi)

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Pneumonit Grad 2: Symtomatisk; medicinsk intervention krävs; begränsar instrumentell ADL (allmän daglig livsföring)	Gör uppehåll med behandlingen. • Påbörja kortikosteroider med en dos på 1 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande. • Vid förbättring kan behandling återupptas efter nedtrappning. • Vid försämring eller utebliven förbättring trots att kortikosteroider påbörjats, öka kortikosteroiddosen till 2-4 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut behandlingen permanent.
Pneumonit Grad 3: Allvarliga symtom; begränsar personlig ADL; syrgas krävs Grad 4: Livshotande andnöd; akut intervention krävs (t.ex. trakeostomi eller intubation)	Sätt ut behandlingen permanent. • Påbörja kortikosteroider med en dos på 2 till 4 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande.

KOLIT

Övervaka för t.ex. diarré, buksmärtor, slem eller blod i avföringen

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Diarré Grad 2: Ökning med 4-6 avföringar per dag från ursprungsnivå; måttlig ökning av stomiflödet jämfört med ursprungsnivå	Gör uppehåll med behandlingen. - Om symtomen kvarstår, behandla med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande. - Vid förbättring kan behandlingen återupptas efter nedtrappning om så krävs. - Vid försämring eller utebliven förbättring, trots initiering av kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande, och sätt ut behandlingen permanent.
Kolit Grad 2: Buksmärtor; slem eller blod i avföringen	
Diarré (OPDIVO som monoterapi, ej inkluderat monoterapifasen efter kombinationsfasen) Grad 3: Ökning med ≥ 7 avföringar per dag från ursprungsnivå; inkontinens; sjukhusvård krävs; allvarlig ökning av stomiflödet jämfört med ursprungsnivå; begränsar personlig ADL	Gör uppehåll med behandlingen. - Påbörja kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande. - Vid förbättring kan OPDIVO monoterapi återupptas efter nedtrappning av kortikosteroider. - Vid försämring eller utebliven förbättring, trots initiering av kortikosteroider, sätt ut OPDIVO monoterapi permanent.
Kolit (OPDIVO som monoterapi, ej inkluderat monoterapifasen efter kombinationsfasen) Grad 3: Allvarlig buksmärtor; förändring i tarmtömningsvanor; medicinsk åtgärd krävs; peritoneala tecken	
Diarré (kombinationsbehandling eller monoterapi med OPDIVO efter kombinationsbehandling) Grad 3: Ökning med ≥ 7 avföringar per dag från ursprungsnivå; inkontinens; sjukhusvård krävs; allvarlig ökning av stomiflödet jämfört med ursprungsnivå; begränsar personlig ADL	Sätt ut behandlingen permanent. Påbörja kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande.
Kolit (kombinationsbehandling eller monoterapi med OPDIVO efter kombinationsbehandling) Grad 3: Allvarlig buksmärtor; förändring i tarmtömningsvanor; medicinsk åtgärd krävs; peritoneala tecken	
Diarré Grad 4: Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	
Kolit Grad 4: Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	

Observera: I de fall då diagnosen kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit bekräftats och infektiösa eller andra alternativa etiologier utesluts som orsaker till diarrén, överväg tillägg av ett alternativt immunsuppressivt medel till kortikosteroidbehandlingen, eller byte av kortikosteroidbehandling.

HEPATIT

Övervaka för t.ex. stegring av transaminas eller totalbilirubin

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Stegring av transaminaser Grad 2: ALAT/ASAT stegring $> 3,0 - 5,0 \times \text{ULN}$	Gör uppehåll med behandlingen. - Ihållande stegring av dessa laboratorievärden bör behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande. - Vid förbättring, återuppta behandlingen efter nedtrappning av kortikosteroider, om så krävs. - Vid försämring eller utebliven förbättring trots initiering av kortikosteroider, öka dosen till 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut behandlingen permanent.
Stegring av totalbilirubin Grad 2: $> 1,5 - 3,0 \times \text{ULN}$	
Stegring av transaminaser Grad 3: ALAT/ASAT stegring $> 5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$ Grad 4: ALAT/ASAT stegring $> 20,0 \times \text{ULN}$	Sätt ut behandlingen permanent. Påbörja kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande.
Stegring av totalbilirubin Grad 3: $> 3,0 - 10,0 \times \text{ULN}$ Grad 4: $> 10,0 \times \text{ULN}$	

HUDREAKTIONER

Övervaka för t.ex. utslag, klåda, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Utslag Grad 3 (akneliknande utslag): Papler och/eller pustler som täcker $>30\%$ BSA, som kan vara associerade med symtom som klåda eller ömhet; begränsar personlig ADL; associerad med lokal superinfektion där orala antibiotika är indicerade	Gör uppehåll med behandlingen tills symtomen upphört. Allvarliga utslag bör behandlas med en hög dos kortikosteroid på 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande.
Utslag Grad 4 (akneliknande utslag): Papler och/eller pustler som täcker en viss % BSA, som kan vara associerade med symtom som klåda eller ömhet och är associerad med omfattande lokal superinfektion där i.v. antibiotika är indicerat; livshotande konsekvenser	Sätt ut behandlingen permanent. Allvarliga utslag bör behandlas med hög dos kortikosteroid på 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande.
SJS eller TEN	Vid misstänkt SJS eller TEN gör dosuppehåll. Hänvisa patienten till en specialistavdelning för bedömning och behandling. Om patienten har bekräftad SJS eller TEN, sätt ut behandlingen permanent.

NEFRIT OCH NEDSATT NJURFUNKTION

Övervaka för t.ex. asymtomatisk stegring av serumkreatinin

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Serumkreatininstegring <i>Grad 2:</i> > 1,5 – 3,0 × ursprungsnivå; > 1,5 – 3,0 × ULN <i>Grad 3:</i> > 3,0 ursprungsnivå; > 3,0 – 6,0 × ULN	Gör uppehåll med behandlingen. • Påbörja kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande. • Vid förbättring kan behandlingen återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. • Vid försämring eller utebliven förbättring trots på-börjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroid till 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut behandlingen permanent.
Serumkreatininstegring <i>Grad 4:</i> > 6,0 × ULN	Sätt ut behandlingen permanent. • Påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/ dag metylprednisolon eller motsvarande.

ENDOKRINOPATIER

Övervaka för t.ex. hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt, inklusive sekundär binjurebarkssvikt, hypofysit, inklusive hypopituitarism, diabetes, diabetisk ketoacidosis

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Hypotyreos Grad 2: Symtomatisk; hormonsättning krävs; begränsar instrumentell ADL Grad 3: Allvarliga symtom; begränsar personlig ADL; sjukhusvård krävs	Gör uppehåll med behandlingen - Påbörja behandling med hormonsättning efter behov. - Övervakning av sköldkörtelns funktion bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonsättningsbehandling ges.
Hypotyreos Grad 4: Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	Sätt ut behandlingen permanent
Hypertyreos Grad 2: Symtomatisk; antityreoida läkemedel krävs; begränsar instrumentell ADL Grad 3: Allvarliga symtom; begränsar personlig ADL; sjukhusvård krävs	Gör uppehåll med behandlingen - Påbörja behandling med antityreoida läkemedel 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 (av grad 2 eller 3 händelser), kan behandlingen återupptas efter nedtrappning av kortikosteroider, om så krävs. - Övervakning av sköldkörtelns funktion bör fortsätta.
Hypertyreos Grad 4: Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	Sätt ut behandlingen permanent
Binjurebarksvikt Grad 2: Måttliga symtom; medicinsk intervention krävs	Gör uppehåll med behandlingen - Påbörja fysiologisk kortikosteroidsättning vid behov. - Fortsätt att övervaka binjurebarkens funktion och hormonnivåer för att säkerställa att lämplig kortikosteroidsättning används.
Binjurebarksvikt Grad 3: Allvarliga symtom; sjukhusvård krävs Grad 4: Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	Sätt ut behandlingen permanent





ENDOKRINOPATIER (FORTS.)

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)	
Hypofysit Grad 2 (endokrina störningar): Måttlig; minimal, lokal eller icke-invasiv intervention krävs; begränsar åldersanpassad instrumentell ADL Grad 3 (endokrina störningar): Allvarlig eller medicinskt signifikant men inte direkt livshotande; sjukhusvård eller förlängning av sjukhusvård krävs; invalidiserande; begränsar personlig ADL	Gör uppehåll med behandlingen	• Påbörja hormonersättning vid behov. • Överväg kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller motsvarande vid misstanke om akut inflammation i hypofysen. • Vid förbättring (av grad 2 eller 3 händelser) kan behandlingen återupptas efter nedtrappning av kortikosteroider, om så krävs. • Fortsätt övervaka hypofysens funktion och hormonnivåer för att säkerställa att lämplig hormonersättning används.
Hypofysit Grad 4 (endokrina störningar): Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	Sätt ut behandlingen permanent	
Diabetes Grad 3 (hyperglykemi): >250-500 mg/dl; >13,9-27,8 mmol/l; sjukhusvård krävs Grad 3 (acidosis): pH <7,3	Gör uppehåll med behandlingen	• Påbörja insulinersättning vid behov. • Fortsätt övervaka blodsockernivåerna för att säkerställa att lämplig insulinersättning används.
Diabetes Grad 4 (hyperglykemi): >500 mg/dl; >27,8 mmol/l; livshotande konsekvenser Grad 4 (acidosis): Livshotande konsekvenser	Sätt ut behandlingen permanent	

Övriga immunrelaterade biverkningar

Följande immunrelaterade biverkningar rapporterades hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med OPDIVO monoterapi eller OPDIVO i kombination med YERVOY i kliniska studier för alla doser och tymörtyper:

- Pankreatit
 - Uveit
 - Demyelinisering
 - Autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducensparens)
 - Guillain-Barrés syndrom
 - Myasteniskt syndrom
 - Encefalit
 - Gastrit
 - Sarkoidos
 - Duodenit
-
- ❖ Sällsynta fall av myotoxicitet (myosit, myokardit och rabdomyolys), inklusive fatala fall, har rapporterats med OPDIVO eller kombinationen av OPDIVO och YERVOY. Om en patient utvecklar tecken eller symtom på myotoxicitet, ska patienten övervakas noga och utan dröjsmål remitteras till specialist för utvärdering och behandling. Beroende på myotoxicitetens allvarlighetsgrad bör man göra ett dosuppehåll eller avbryta behandlingen med OPDIVO eller kombinationen av OPDIVO och YERVOY och sätta in lämplig behandling.
 - ❖ Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom har rapporterats efter marknadsintroduktion.
 - ❖ Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare. Behandling med OPDIVO kan öka avstötningsrisken hos organtransplanterade patienter. Nyttan av behandling med OPDIVO ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

ÖVRIGA IMMUNRELATERADE BIVERKNINGAR

Allvarlighetsgrad av immunrelaterad biverkning	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Myokardit Grad 3: Allvarlig med symptom i vila eller vid minimal aktivitet eller ansträngning; intervention krävs	Sätt ut behandlingen permanent. Remittera till specialist för utvärdering och behandling utan dröjsmål.
Övriga immunrelaterade biverkningar Grad 3: första tillfället (generell): Allvarlig eller medicinskt signifikant men inte direkt livshotande; sjukhusvård eller förlängning av sjukhusvård krävs; invalidiserande; begränsar personlig ADL	Gör uppehåll med behandlingen tills symtomen försvinner. - Påbörja behandling med kortikosteroider. - Vid förbättring kan behandling med OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY återupptas efter nedtrappning av kortikosteroider.
Övriga immunrelaterade biverkningar Grad 2: bestående trots behandlingsjustering (generell): Måttlig; minimal, lokal eller icke-invasiv intervention krävs; begränsar åldersanpassad instrumentell ADL Grad 3: återkommande eller bestående trots behandlingsjustering (generell): Allvarlig eller medicinskt signifikant men inte direkt livshotande; sjukhusvård eller förlängning av sjukhusvård krävs; invalidiserande; begränsar personlig ADL Grad 4 (generell): Livshotande konsekvenser; akut intervention krävs	Sätt ut behandlingen permanent. Vid grad 4, påbörja behandling med kortikosteroider.
Övriga immunrelaterade biverkningar Ej möjligt att minska kortikosteroiddosen till 10 mg prednison per dag eller motsvarande	

Potentiell risk för komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation när OPDIVO ges före eller efter transplantation

Preliminära resultat från uppföljningen av patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som genomgår allogen stamcellstransplantation efter tidigare exponering av OPDIVO visade ett högre än förväntat antal fall av akut graft-versus-host-disease (GVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet. Tills ytterligare data finns tillgänglig, bör den möjliga nyttan med allogen stamcellstransplantation och den eventuellt ökade risken för transplantationsrelaterade komplikationer noga övervägas från fall till fall.

Efter marknadsintroduktion har rapporter inkommit om snabbt utvecklande och allvarlig GVHD, i vissa fall fatala, hos patienter som behandlats med OPDIVO efter allogen HSCT. Risken för allvarlig GVHD och död, speciellt hos dem som redan haft GVHD, kan öka vid behandling med OPDIVO hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. För dessa patienter ska nyttan i förhållande till risken med behandlingen övervägas.

Infusionsreaktioner

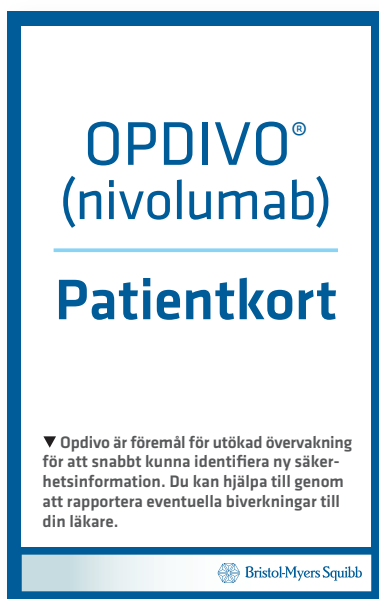
Allvarlighetsgrad	Rekommenderad behandlingsjustering (OPDIVO eller OPDIVO + YERVOY)
Mild eller måttlig	OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY kan fortsätta ges under noggrann övervakning och med premedicinering enligt lokala riktlinjer för profylax vid infusionsreaktioner.
Svår eller livshotande	OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY måste avbrytas och lämplig medicinsk behandling sätts in.

Patientkort

Patientkortet är utformat för att hjälpa patienterna (eller deras vårdgivare) att förstå behandlingen och hur de ska agera om de upplever biverkningar. Det är viktigt att du delar ut ett Patientkort till alla patienter som får OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY för första gången och påminner patienten vid varje efterföljande besök. Du kan använda Patientkortet för att diskutera behandlingen och de relaterade riskerna.

Du ska fylla i kontaktuppgifterna i Patientkortet och råda patienten att alltid bära det med sig och att visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i patientens sjukvård.

Du kan få ett Patientkort på www.immunonkologi.se/materialbestallning.



All hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via www.lakemedelsverket.se

För ytterligare information om OPDIVO eller OPDIVO i kombination med YERVOY, vänligen kontakta Bristol-Myers Squibb Medicinska informationsavdelning på telefonnummer: 08-585 07 304; email: medinfo.sweden@bms.com