

Opdivo(nivolumab)使用说明书2014年第一版

批准日期： 2014年12月22日； 公司： 施贵宝公司、

FDA 批准 Opdivo 为晚期黑色素瘤

[FDA]授权**加速批准** Opdivo(nivolumab)，

FDA 的药品评价和研究中心血液学和肿瘤学产品室主任 Richard Pazdur，医学博士说：“Opdivo 是自2011年被 FDA 批准的第七个新黑色素瘤药物。”“根据我们肿瘤免疫学和分子学通路增加了解继续发展和批准新颖治疗正在改变对严重和危及生命疾病治疗范式。”

对黑色素瘤其他 FDA-批准的治疗包括易普利姆玛(2011)，聚乙二醇干扰素 α -2b(2011)，威罗菲尼 [vemurafenib](2011)，达拉非尼 [dabrafenib](2013)，曲美替尼 [trametinib](2013) 和 pembrolizumab(2014)。Opdivo 正在比处方药用户收费目标日期2015年3月30日提前3个月被批准，这个日期是监管局计划完成其申请审评的日期。

FDA 授权 Opdivo **突破性治疗指定，优先审评和孤儿产品指定**

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1255541b1.pdf

这些重点不包括安全和有效使用 OPDIVO 所需所有资料。请参阅 OPDIVO 完整处方资料。

OPDIVO(nivolumab)注射液，为静脉使用

美国初次批准：2014

适应证和用途

OPDIVO 是一个程序死亡受体-1 (PD-1) 阻断抗体适用为 the 治疗 of 患者有不能切除转移黑色素瘤和易普利姆玛 [ipilimumab] 和，如 BRAF V600 突变阳性，一种 BRAF 抑制剂后疾病进展。

这个适应症是根据肿瘤反应率和反应的持久性加速批准下被批准。对这个适应证的继续批准可能取决于验证和在验证试验中临床获益的描述。

(1, 14)

剂量和给药方法

每2周历时60分钟静脉输注给予3 mg/kg。 . (2.1)

剂型和规格

注射液:40 mg/4 mL 和100 mg/10 mL 溶液在一次性小瓶中 (3)

禁忌证

无。(4)

警告和注意事项

免疫介导不良反应：根据反应严重程度给予糖皮质激素。(5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6)

(1) 免疫介导肺炎：对中度不给和对严重或危及生命肺炎永久终止。(5.1)

(2) 免疫介导结肠炎：不给对中度或严重和对危及生命结肠炎永久终止。(5.2)

(3) 免疫介导肝炎：监视对肝功能中变化。对中度不给和对严重或危及生命转氨酶或总胆红素升高永久终止。(5.3)

(4) 免疫介导肾炎和肾功能不全：监视在肾功能中变化。对中度不给和对严重或危及生命血清肌酐升高永久终止。(5.4)

(5) 免疫介导甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进：监视甲状腺功能变化。需要时开始甲状腺激素替代。(5.5)

(6) 胚胎胎儿毒性：可能致胎儿危害。忠告对胎儿潜在风险和使用有效避孕。(5.7, 8.1, 8.3)

不良反应

最常见不良反应($\geq 20\%$)是皮疹。(6.1)

报告怀疑不良反应，联系 Bristol-Myers Squibb 电话1-800-721-5072或 FDA 电话1-800-FDA-1088或 www.fda.gov/medwatch.

在特殊人群中使用

(1) 哺乳：终止哺乳。(8.2)

完整处方资料

1 适应证和用途

OPDIVO(nivolumab)是适用为有不能切除转移黑色素瘤和易普利姆玛和，如 BRAF V600突变阳性，一种 BRAF 抑制剂患者后疾病进展的治疗[见临床研究(14)]。

这个适应证是根据肿瘤反应率和反应的持久性在加速批准下被批准。对这个适应证的继续可能取决于验证和在验证试验中临床获益的描述。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐剂量

OPDIVO 的推荐剂量是每2周历时60分钟静脉输注给予3 mg/kg 直至疾病进展或不可接受毒性。

2.2 剂量调整

对甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进无剂量调整建议。

对任何以下不给 OPDIVO：

- 2级肺炎[见警告和注意事项(5.1)]
- 2或3级结肠炎[见警告和注意事项(5.2)]
- 谷草转氨酶(AST)或谷丙转氨酶(ALT)大于正常上限(ULN)3和至5倍或总胆红素大于ULN 1.5和直至3倍[见警告和注意事项(5.3)]
- 肌酐大于ULN 1.5和至6倍或大于基线1.5倍[见警告和注意事项(5.4)]
- 任何其他严重或3级治疗 t-相关不良反应[见警告和注意事项(5.6)]

患者其不良反应恢复至0-1级恢复 OPDIVO。

对以下任何永久终止 OPDIVO：

- 任何危及生命或4级不良反应
- 3或4级肺炎[见警告和注意事项(5.1)]
- 4级结肠炎[见警告和注意事项(5.2)]
- AST 或 ALT 大于ULN 5倍或总胆红素大于ULN 3倍[见警告和注意事项(5.3)]
- 肌酐大于ULN 6倍[见警告和注意事项(5.4)]
- 任何严重或3级治疗-相关不良反应复发
- 不能减低皮质激素剂量至10 mg 或泼尼松[prednisone]的更低或等同物在12周内每天

- 持久2或3级治疗-相关不良反应在 OPDIVO 末次剂量12周内不恢复至0-1级

2.3 制备和给药

给药前肉眼观察药物产品溶液对颗粒物质和变色。OPDIVO 是清晰至乳白，无色至浅黄色溶液。如小瓶溶液除了少许半透明至白色蛋白样颗粒遗弃为雾，是变色，或含外来颗粒物质。不要摇动小瓶。

制备

- 抽吸需要容积的 OPDIVO 和转移至静脉容器。
- 用或0.9%氯化钠注射液，USP 或或5%葡萄糖注射液，USP 稀释 OPDIVO 以制备一个输注有最终浓度范围从1 mg/mL 至10 mg/mL。
- 轻轻倒置混合稀释溶液。不要摇动。
- 遗弃 OPDIVO 的部分使用小瓶或空小瓶。

输注的贮存

产品不含防腐剂。在配制后贮存 OPDIVO 输注或：

- 在室温从制备后不超过4小时。这包括室温贮存在 IV 容器输注和为输注给予时间或
- 在冰箱在2° C 至8° C (36° F-46° F)从输注制备时不超过24小时

不要冻结。

给药

通过静脉线历时60分钟给予输注含一个无菌，无防腐剂，低蛋白结合在线滤膜(孔大小0.2 μm 至1.2 μm)。不要在相同静脉线共同给予其他药物。

结束输注时冲洗静脉线。

3 剂型和规格

注射液：40 mg/4 mL (10 mg/mL) 和 100 mg/10 mL (10 mg/mL) 溶液在一次用小瓶中。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 免疫介导肺炎

用 OPDIVO 治疗发生严重肺炎或间质性肺病，包括致命病例。跨越临床试验经验有实体肿瘤患者 574 例，接受 OPDIVO 患者发生致命性免疫介导肺炎 0.9% (5/574)。在试验 1 中未发生致命性肺炎病例；所有五例致命性病例 1 例患者)。

在试验 1 中，接受 OPDIVO 患者发生肺炎，包括间质性肺病 3.4% (9/268) 和接受化疗 102 例患者无。免疫介导肺炎，被定义为需要使用皮质激素和无明确另外病因，接受 OPDIVO 患者发生 2.2% (6/268)：1 例有 3 级和 5 例有 2 级肺炎。对 6 例至发作中位时间为 2.2 个月 (范围：25 天–3.5 个月)。在 2 例患者中，在为其他理由终止 OPDIVO 后肺炎被诊断，而 2 级肺炎导致中断或在其余 4 例患者永久终止 OPDIVO。所有 6 例患者接受高剂量皮质激素 (至少 40 mg 泼尼松等同量每天)；在所有 6 例患者用皮质激素免疫介导肺炎改善至 0 或 1 级。有 2 例有 2 级肺炎患者完全解决 (被定义为用皮质激素完成改善至 0 级) 和再开始用 OPDIVO 无肺炎复发。

监视患者肺炎体征和症状。对 2 级或更大肺炎给予糖皮质激素在剂量 1 至 2 mg/kg/day 泼尼松等同物，接着皮质激素逐渐减小。对严重 (3 级) 或危及生命 (4 级) 肺炎永久终止 OPDIVO 和对中度 (2 级) 肺炎不给 OPDIVO 直至解

决[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.2 免疫介导结肠炎

在试验1中，接受 OPDIVO 患者21%(57/268)发生腹泻或结肠炎和接受化疗患者为18%(18/102)。免疫介导结肠炎，被定义为需要使用皮质激素与无明确另外病因，接受 OPDIVO 患者发生2.2%(6/268)：5例患者有3级和1例患者有2级结肠炎。免疫介导结肠炎从开始 OPDIVO 至发作中位时间为2.5个月(范围：1-6个月)。在3例患者中，在为其其他理由终止 OPDIVO 后被诊断结肠炎，而在其余3例患者中，2或3级结肠炎导致中断或永久终止 OPDIVO。这些5/6例患者接受高剂量皮质激素(至少40 mg 泼尼松等同量)在皮质激素逐渐减小前共中位时间1.4个月(范围：3天-2.4个月)。第6例患者对另外免疫介导不良反应继续用开始的低剂量皮质激素。在5例患者中用皮质激素免疫介导结肠炎改善至0级，包括1例有3级结肠炎患者在完全解决后再开始(被定义为皮质激素完成改善至0级)无结肠炎另外事件。1例患者2级结肠炎正在进行。

对免疫介导结肠炎监视患者。给予糖皮质激素 剂量1至2 mg/kg/day 泼尼松等同量接着对严重(3级)或危及生命(4级)结肠炎逐渐减小皮质激素。对中度(2级)结肠炎超过5天时间给予糖皮质激素在剂量0.5至1 mg/kg/day 泼尼松等同量接着逐渐减小皮质激素；如尽管皮质激素开始恶化或无改善，增加剂量至1至2 mg/kg/day 泼尼松等同量。对2或3级免疫介导结肠炎不给 OPDIVO。对4级结肠炎或对复发性结肠炎再开始用 OPDIVO 永久终止 OPDIVO[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.3 免疫介导肝炎

在试验1中，在 OPDIVO-治疗组当与化疗-治疗组比较，肝测试异常发生率增加有 AST 增加(28%相比12%)，碱性磷酸酶(22%相比13%)，ALT(16%相比5%)，和总胆红素(9%相比0)。免疫介导肝炎，被定义为需要皮质激素和无明确另外病因，发生在1.1%(3/268)接受 OPDIVO 患者：2例患者有3级和1例患者有2级肝炎。至发作时间为开始 OPDIVO 后97，113，和86天。

在1例患者中，在为其他理由终止 OPDIVO 后被诊断肝炎。在2例患者中，不给 OPDIVO。所有这些3例患者接受高剂量皮质激素（至少40 mg 泼尼松等同量）。在皮质激素开始415天内肝测试改善至1级。在2例患者中免疫介导肝炎解决和随皮质激素继续没有复发；第三例患者死于有持久肝炎疾病进展。2例患者有3级肝炎再开始 OPDIVO 解决和，在1例患者中，3级免疫介导肝炎 复发导致永久终止 OPDIVO。

治疗前和期间定期对异常肝测试监视患者。对2级或更大转氨酶升高，有或无总胆红素同时升高给予糖皮质激素在剂量1至2 mg/kg/day 泼尼松等同量。对中度(2级)不给 OPDIVO 和对严重(3级)或危及生命(4级)免疫介导肝炎永久终止 OPDIVO[见剂量和给药方法(2.2)和不良反应(6.1)]。

5.4 免疫介导肾炎和肾功能不全

在试验1中，在 OPDIVO-治疗组当与化疗-治疗组比较(13%相比9%)有肌酐升高发生率增加。2或3级免疫介导肾炎或肾功能不全(被定义为肌酐增加2级，需要皮质激素，和无明确另外病因) OPDIVO 开始后分别在3.5和6个月发生0.7%(2/268)患者。在两例患者 OPDIVO 都永久终止；两例都接受高剂量皮质激素(至少40 mg 泼尼松等同量)。免疫介导肾炎解决和在1例中继续皮质激素没有复发。在1例患者中正在肾功能不全。

治疗前和期间定期监视患者对升高的血清肌酐。给予糖皮质激素剂量1至2 mg/kg/day 泼尼松等同量对危及生命(4级)血清肌酐升高接着皮质激素逐渐减小和永久终止 OPDIVO。对严重(3级)或中度(2级)血清肌酐升高，不给 OPDIVO 和给予糖皮质激素在剂量0.5至1 mg/kg/day 泼尼松等同量接着逐渐减小皮质激素；如恶化或无改善发生，增加皮质激素剂量至1至2 mg/kg/day 泼尼松等同量和永久终止 OPDIVO[见剂量和给药方法(2.2)和不良反应(6.1)]。

5.5 免疫介导甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进

在试验1中，其中患者在基线和试验期间评价甲状腺功能，接受 OPDIVO

患者1或2级甲状腺功能减退发生8%(21/268)和102例接受化疗患者没有。至发作中位时间为2.5个月(范围：24天-11.7个月)。17/21例有甲状腺功能减退患者接受左旋甲状腺素[levothyroxine]。15/17例患者接受随后 OPDIVO 给药同时继续接受左旋甲状腺素。

接受 OPDIVO 患者1或2级甲状腺功能亢进发生3%(8/268)和接受化疗患者为1%(1/102)。OPDIVO-治疗患者至发作中位时间为1.6个月(范围：0-3.3个月)。4/5例患者有1级甲状腺功能亢进和2/3例患者有2级甲状腺功能亢进有记录的甲状腺功能亢进解决；所有3例患者对2级甲状腺功能亢进接受医疗处理。

治疗前和治疗期间定期监视甲状腺功能。对甲状腺功能减退给予激素替代治疗。为控制甲状腺功能亢进开始医学处理。对甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进没有 OPDIVO 剂量调整对建议。

5.6 其他免疫介导不良反应

可能发生其他临床上显著免疫介导不良反应。OPDIVO 治疗终止后可能发生免疫介导不良反应。

在试验1中 OPDIVO-治疗患者发生以下临床上显著免疫介导不良反应低于1%：胰腺炎，葡萄膜炎，脱髓鞘，自身免疫神经病变，肾上腺皮质功能不全，和面部和外展神经麻痹。

跨越 OPDIVO 临床试验给予剂量3 mg/kg 和10 mg/kg 被鉴定以下附加临床上显著，免疫介导不良反应：垂体炎，糖尿病酮症酸中毒，垂体机能减退，Guillain-Barré综合症，和肌无力综合症。

对任何怀疑对免疫介导不良反应，除外其他原因。根据不良反应的严重程度，不给 OPDIVO，给予高剂量皮质激素，和如适当，开始激素替代。改善至1级或更低，开始皮质激素逐渐减小和继续逐渐减小超过至少1个月。在皮质激素逐渐减小完成后根据事件严重程度考虑再开始 OPDIVO [见

剂量和给药方法(2.2)]。

5.7 胚胎胎儿毒性

根据其作用机制和来自动物研究数据，当给予妊娠妇女 OPDIVO 可能致胎儿危害。在动物生殖研究中，对食蟹猴从器官形成期开始至分娩给予 nivolumab 导致流产增加和婴儿早产死亡。忠告妊娠妇女对胎儿潜在风险。忠告有生殖潜能女性在用 OPDIVO 治疗期间和 OPDIVO 末次剂量后至少5个月使用有效避孕[见特殊人群中使用(8.1，8.3)]。

6 不良反应

在说明书其他节内更详细讨论以下不良反应：

- 免疫介导肺炎[见警告和注意事项(5.1)]
- 免疫介导结肠炎[见警告和注意事项(5.2)]
- 免疫介导肝炎[见警告和注意事项(5.3)]
- 免疫介导肾炎和肾功能不全[见警告和注意事项(5.4)]
- 免疫介导甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进[见警告和注意事项(5.5)]
- 其他免疫介导不良反应[见警告和注意事项(5.6)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在警告和注意事项节描述数据和在试验1中以下反映对 OPDIVO 暴露，一项随机化，开放试验其中370例有不能切除或转移黑色素瘤患者每2周接

受 OPDIVO 3 mg/kg (n=268) 或研究者选择的化疗 (n=102)，或氮烯咪胺 [dacarbazine] 1000 mg/m² 每3周或卡铂 AUC 6 每3周加紫杉醇 175 mg/m² 每3周联用 [见临床研究 (14)]。在 OPDIVO-治疗患者中位暴露时间是 5.3 个月 (范围：1天-13.8+个月) 与中位8剂 (范围：1至31) 和在化疗治疗患者为 2个月 (范围：1天-9.6+个月)。在这个正在进行试验中，24% 患者接受 OPDIVO 共大于6个月和3% 患者接受 OPDIVO 共大于1年。

在 574 例纳入在两项临床试验有实体肿瘤患者每2周接受 OPDIVO 剂量 0.1 至 10 mg/kg，还评价临床上显著不良反应。跨越正在进行临床试验免疫介导不良反应报告被补充 [见警告和注意事项 (5.1, 5.6)]。

在试验1中，患者用易普利姆玛治疗后和，如 BRAF V600 突变阳性，一个 BRAF 抑制剂曾记录疾病进展。试验排除患者有自身免疫疾病，以前易普利姆玛-相关4级不良反应 (除了对内分泌病) 或3级易普利姆玛-相关不良反应没有解决或在开始事件12周内被不适当地控制，患者有情况需要用皮质激素全身慢性治疗 (>10 mg 每天泼尼松等同量) 或其他免疫抑制药物，对乙型或丙型肝炎测试阳性，和一个 HIV 病史。

在 OPDIVO 组和化疗组研究人群特征是相似：66% 男性，中位年龄 59.5 岁，98% 白种人，基线 ECOG 体能状态 0 (59%) 或 1 (41%)，74% 有 M1c 期疾病，73% 有皮肤黑色素瘤，11% 有粘膜黑色素瘤，对晚期或转移疾病 73% 接受两次或更多以前治疗，和 18% 有脑转移。在 OPDIVO 组有更多患者在基线时升高的 LDH (51% 相比 38%)。

在 9% 患者对不良反应 OPDIVO 被终止。26% 接受 OPDIVO 患者有对一种不良反应药物延迟。接受 OPDIVO 患者 41% 发生严重不良反应。接受 OPDIVO 患者 42% 发生 3 和 4 级不良反应。报告最频发 3 和 4 级不良反应在 2% 至较低于 5% 患者接受 OPDIVO 是腹痛，低钠血症，谷草转氨酶增加，和脂肪酶增加。

表1总结发生至少 10% OPDIVO-治疗患者。最常见不良反应 (在至少 20% 患者报道) 不良反应是皮疹。

表 1 在 10%的 OPDIVO-治疗患者和发生率较高予化疗臂(臂间差别%[所有级别]或 2%[3-4 级]) 选定不良反应发生(试验 1)

不良反应	OPDIVO(n=268)		化疗(n=102)	
	所有级别	3-4 级	所有级别	3-4 级
患者百分率(%)				
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹 ^a	21	0.4	7	0
瘙痒	19	0	3.9	0
呼吸, 胸, 和纵膈疾病				
咳嗽	17	0	6	0
感染和虫染				
上呼吸道感染 ^b	11	0	2.0	0
一般疾病和给药部位情况				
周边水肿	10	0	5	0

^a 皮疹是一个组成名词其中包括斑丘疹, 红斑疹, 皮疹瘙痒, 皮疹滤泡, 黄斑皮疹, 丘疹性皮疹, 脓疱疹, 水泡疹, 和痤疮样皮炎。^b 上呼吸道感染是组合性名词其中包括鼻炎, 咽炎, 和鼻咽炎。

用 OPDIVO 治疗患者小于10%其他临床上重要不良反应是:

心脏疾病: 室性心律失常

眼疾病: 虹膜睫状体炎

一般疾病和给药部位情况: 感染-相关反应

调查: 淀粉酶增加, 脂肪每增加

神经系统疾病: 眩晕, 外周和感觉神经病变

皮肤和皮下组织疾病: 剥脱性皮炎, 多形性红斑, 白癜风, 银屑病。

表 2: 选定的实验室异常从基线增加发生在 10%的 OPDIVO-治疗患者和比化疗臂中较高发生率(臂间差别%[所有级别]或 2%[3-4 级])(试验 1)

测试	有实验室测试从基线恶化患者的百分率 ^a			
	OPDIVO		化疗	
	所有级别	3-4 级	所有级别	3-4 级
AST 增加	28	2.4	12	1.0
碱性磷酸酶增加	22	2.4	13	1.1
低钠血症	25	5	18	1.1
ALT 增加	16	1.6	5	0
高钾血症	15	2.0	6	0

^a 每个测试发生率是根据有基线和至少可得到1次研究实验室测量两方面数据患者数: OPDIVO组(范围 252至256例患者)和化疗组(范围 94至96例患者)。

6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白, 存在免疫原性潜能。

在281例每2周用 OPDIVO 3 mg/kg 治疗患者和可评价对存在抗产品抗体,

24例患者(8.5%)用一种电化学发光(ECL)分析对治疗-出现抗-产品抗体测试阳性。在两例患者(0.7%)检测到中和抗体。根据群体药代动力学和暴露-反应分析没有与抗-产品结合抗体发展改变的药代动力学图形或毒性图形证据。

抗体形成的检测是高度依赖于分析的灵敏度和特异性。此外，在某个分析中观察到抗体阳性发生率(包括中和抗体)可能受几种因素影响包括分析方法学，样品处置，采样时间，同时药物，和所患疾病。因为这些理由，比较对 OPDIVO 抗体发生率与其他产品抗体的发生率可能是误导。

7 药物相互作用

未曾用 OPDIVO 进行正式药代动力学药物-药物相互作用研究。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

风险总结

根据其作用机制[见临床药理学(12.1)]和来自动物研究，当给予妊娠妇女 OPDIVO 可致胎儿危害[见临床药理学(12.1)]。在动物生殖研究中，在器官形成期开始至分娩给予 nivolumab 至食蟹猴导致流产增加和早产婴儿死亡[见数据]。人 IgG4已知跨越胎盘屏障和 nivolumab 是一种免疫球蛋白 G4(IgG4)；因此，nivolumab 有潜力可从母亲传递到发育中的胎儿。在妊娠第二和第三个三个月期间 OPDIVO 的效应可能更大。药物相关联风险没有可供利用的人数据。忠告妊娠妇女对胎儿的潜在风险。

不知道对适应证人群主要出生缺陷和流产背景风险；但是，在美国一般人群临床上认可的妊娠主要出生缺陷的背景风险为2-4%和流产为15-20%。

数据

动物数据

PD-1/PD-L1通路的中央功能是通过维持母体对胎儿的免疫耐受性保存妊娠。在鼠类妊娠模型中 PD-L1信号的阻断曾显示破坏对胎儿耐受性和增加胎儿丢失。在器官形成期开始至分娩接受每周2次，在 nivolumab 暴露水平较高于在临床剂量3 mg/kg 的 nivolumab(根据 AUC)观察到9和42 倍间猴中评价 nivolumab 对围产期(产前和产后)发育的影响。Nivolumab 给予导致一个非-剂量-相关增加自发性流产和增加新生猴死亡。根据其作用机制，胎儿暴露于 nivolumab 可能增加发生免疫介导疾病风险或改变正常免疫反应和在 PD-1敲除小鼠曾报道免疫介导疾病。在用 nivolumab 处理的食蟹猴的活存婴猴(18/32与媒介物暴露婴猴11/16比较)，在6个月产后期自始至终没有明显畸形和对神经行为，免疫学或临床病理学参数影响。

8.2 哺乳

风险总结

不知道 OPDIVO 是否存在人乳汁中。因为许多药物，包括抗体被排泄在人乳汁和因为哺乳婴儿来自 OPDIVO 严重不良反应的潜能，忠告妇女用 OPDIVO 治疗期间终止哺乳。

8.3 生殖潜能女性和男性

避孕

根据其作用机制，当给予妊娠妇女时 OPDIVO 可能致胎儿危害[见特殊人群中使用(8.1)]。忠告有生殖潜能女性，用 OPDIVO 治疗期间和 OPDIVO 末次剂量后共至少5个月使用有效避孕。

8.4 儿童使用

尚未在儿童患者中确定 OPDIVO 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

OPDIVO 的临床研究没有包括充分数量年龄65岁和以上患者以确定他们的反应是否不同于较年轻患者。在试验1中，随机化至 OPDIVO 272例患者，35%患者为65岁或以上和15%为75岁或以上。

8.6 肾受损

根据一项群体药代动力学分析，在有肾受损患者无剂量调整建议[见临床药理学(12.3)]。

8.7 肝受损

根据一项群体药代动力学分析，对有轻度肝受损患者无剂量调整建议。尚未在有中度或严重肝受损患者中研究 OPDIVO[见临床药理学(12.3)]。

10 药物过量

没有用 OPDIVO 药物过量的资料。

11 一般描述

Nivolumab 是一个单克隆抗体阻断 PD-1及其配体，PD-L1和 PD-L2间相互作用。Nivolumab 是一种 IgG4 kappa 免疫球蛋白有计算的分子质量146 kDa。

OPDIVO 是一种无菌，无防腐剂，无热原，清晰至乳白色，无色至至浅黄色的液体含光(少许)颗粒。OPDIVO 注射液为静脉输注以一次用小瓶中供应，每 mL 的 OPDIVO 溶液含 nivolumab 10 mg,甘露醇(30 mg)，喷替酸(0.008 mg)，聚山梨醇80(0.2 mg)，氯化钠(2.92 mg)，柠檬酸钠二水合物(5.88 mg)，和 注射用水，USP。可能含盐酸和/或氢氧化钠调整 pH 至6。

12 临床药理学

12.1 作用机制

PD-1配体，PD-L1和 PD-L2，与 T 细胞发现 PD-1受体的结合，抑制 T-细胞增殖和细胞因子产生。在有些肿瘤发生 PD-1配体的上调和通过这个通路信号可能对肿瘤活性 T-细胞免疫监视的抑制作用有贡献。Nivolumab 是一种人免疫球蛋白 G4(IgG4) 单克隆抗体结合至 PD-1受体和阻断它与 PD-L1和 PD-L2相互作用，释放 PD-1通路-介导的免疫反应的抑制作用，包括抗-肿瘤免疫反应。在同基因型小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1活性导致肿瘤生长减低。

12.3 药代动力学

在患者中跨越剂量范围0.1至20 mg/kg 作为一个单剂量或作为多剂量 OPDIVO 每2或3周给予研究 nivolumab 的药代动力学(PK)。根据一项群体药代动力学(PK)分析利用来自909例患者数据，几何均数(变异系数%[CV%])清除率(CL)为9.5 mL/h(49.7%)，在稳态时分布容积几何均数(V_{ss})是8.0 L(30.4%)，而消除半衰期($t_{1/2}$)几何均数为26.7天(101%)。当在3 mg/kg 每2周给予时，在12周时达到 nivolumab 的稳态浓度，而全身积蓄约3-倍。在跨越剂量范围0.1至10 mg/kg 给予每2周 The exposure 对 nivolumab 的暴露与剂量正比例地增加。

特殊人群：利用数据来自909例患者根据一项群体 PK 分析，nivolumab 的清除率随体重增加支持基于体重剂量。群体 PK 分析提示以下因子对 nivolumab 清除率没有临床上重要影响：年龄(29 至87岁)，性别，种族，基线 LDH，PD-L1表达，肿瘤类型，肿瘤大小，肾受损，和轻度肝受损。

肾受损：通过在有轻度(eGFR 60至89 mL/min/1.73 m²; n=313)，中度(eGFR 30至59 mL/min/1.73 m²; n=140)，或严重(eGFR 15至29 mL/min/1.73 m²; n=3)肾受损患者中一项群体 PK 分析评价肾受损对 nivolumab 的影响。发现有肾受损患者和有正常肾功能患者间 nivolumab 的清除率无临床上重要差别[见特殊人群中使用(8.6)]。

肝受损：在有轻度肝受损(总胆红素[TB]低于或等于正常上限[ULN]和 AST 大于 ULN 或 TB 低于 ULN 1至1.5倍和任何 AST； n=92)患者中一项群体 PK 分析评价肝受损对 nivolumab 清除率的影响。发现在有轻度肝受损患者和有正常肝功能患者间 nivolumab 的清除率无临床上重要差别。未曾在有中度(TB 大于 ULN 1.5至3倍和任何 AST)患者或严重肝受损(TB 大于 ULN 3倍和任何 AST)中研究 Nivolumab[见特殊人群中使用(8.7)]。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未进行研究评估 nivolumab 对致癌性或遗传毒性潜能。未用 nivolumab 进行生育力研究。在猴中1-个月和3-个月重复给药毒理学研究，在雄性和雌性生殖器官无令人注目影响；但是，在这些研究大多数动物没有性成熟。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在动物模型中，PD-1信号的抑制作用增加有些感染严重程度和增强炎症反应。结核分枝杆菌感染的 PD-1基因敲除小鼠与野生型对照比较表现出明显减低活存，它与在这些动物中细菌增殖和炎症反应相关。PD-1敲除小鼠也曾显示用淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒感染后活存减低。

14 临床研究

试验1是一项多中心，开放试验随机化(2:1)有不能切除或转移黑色素瘤患者接受或静脉给予 OPDIVO 在3 mg/kg 每2周或研究者选择的化疗，或单药氮烯咪胺1000 mg/m²每3周或卡铂 AUC 6每3周加紫杉醇175 mg/m²每3周联用。患者被要求有用或易普利姆玛和，如 BRAF V600突变阳性，一个 BRAF 抑制剂治疗后疾病进展。试验排除患者有自身免疫疾病，医疗情况需要全身免疫抑制，眼黑色素瘤，活动性脑转移，或易普利姆玛-相关4级不良反应病史(除了对内分泌疾病)或易普利姆玛相关3级不良反应没

有解决或开始事件12周内被不是当地控制。对第一年随机化9周，然后每6周，其后每12周进行肿瘤评估。

在试验1中，在一项单臂，无对比药，计划单中期分析第一个120例患者接受 OPDIVO 评价疗效和患者的最小随访时间为6个月。在这个人群中主要疗效结局测量由盲态独立中央评审利用实体肿瘤中反应评价标准 (RECIST 1.1) 和反应时间验证客观反应率 (ORR)。

在120例用 OPDIVO 治疗患者中，中位年龄为58岁(范围：25-88)，65%患者是男性，98%是白种人，而 ECOG PS 为0(58%)或1(42%)。疾病特征为 M1c 疾病(76%)，BRAF V600突变阳性(22%)，升高的 LDH(56%)，脑转移病史(18%)，和对转移疾病2种或更多以前全身治疗(68%)。

ORR 为32%(95%可信区间：23，41)，OPDIVO-治疗患者中由4例完全缓解和34例部分缓解组成。有反应的38例患者中，33例患者(87%)已正在反应有时间范围从2.6+至10+个月，其中包括13例患者站在反应6个月或更长。

在有和无 BRAF V600突变阳性-黑色素瘤患者都有客观反应。

16 如何供应贮存和处置

OPDIVO®(nivolumab)可得到如下：

纸盒内容	NDC
40 mg/4 mL一次用小瓶	0003-3772-11
100 mg/10 mL一次用小瓶	0003-3774-12

冰箱2° C 至8° C (36° F-46° F) 下贮存 OPDIVO。用前在原始包装避光保护 OPDIVO。不要冻结或摇动。

17 患者咨询资料

忠告患者阅读 FDA-批准的患者说明书(用药指南)。

告知患者免疫介导不良反应的风险可能需要皮质激素治疗和中断或 OPDIVO 的终止，包括：

●肺炎：忠告患者对任何咳嗽，胸痛，或气短新或恶化立即联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.1)]。

●结肠炎：忠告患者对腹泻或严重腹痛立即联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.2)]。

●肝炎：忠告患者对黄疸，严重恶心或呕吐，右腹痛，昏睡，或易瘀伤或出血立即联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.3)]。

●肾炎和肾功能不全：忠告患者对肾炎的体征和症状包括尿输出减低，尿中血，脚踝肿胀，无食欲，和肾功能不全任何其他症状立即联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.4)]。

●甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进：忠告患者对甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进体征和症状立即联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.5)]。

忠告患者保持按计划约定血工作或其他实验室测试的重要性[见警告和注意事项(5.3, 5.4, 5.5, 5.6)]。

忠告有生殖潜能女性对胎儿潜在风险和已知或怀疑妊娠告知其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.7)，特殊人群中使用(8.1)]。

忠告有生殖潜能女性在用 OPDIVO 治疗期间和 OPDIVO 末次剂量后共至少5个月使用有效避孕[见特殊人群中使用(8.3)]。

忠告妇女当用 OPDIVO 时不要哺乳[见特殊人群中使用(8.2)]。