

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion  
nivolumab

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que OPDIVO et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OPDIVO ?
3. Comment utiliser OPDIVO ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OPDIVO ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. QU'EST-CE QUE OPDIVO ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

OPDIVO est un médicament utilisé pour traiter :

- *des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin (un type de cancer qui affecte la paroi du poumon)*

Il contient la substance active nivolumab qui est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçu pour reconnaître et se lier à une substance cible dans le corps.

Nivolumab se lie à une protéine cible appelée récepteur "programmed death-1" (PD-1), qui peut éteindre l'activité des cellules T (un type de globule blanc qui fait partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps). En se liant au PD-1, nivolumab bloque son action et l'empêche d'éteindre vos cellules T. Cela permet d'augmenter leur activité contre les cellules cancéreuses du poumon.

OPDIVO peut être administré en association à l'ipilimumab. Il est important que vous lisiez aussi la notice de ce médicament. Si vous avez des questions sur l'ipilimumab, demandez à votre médecin.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER OPDIVO ?

**Ne prenez jamais OPDIVO :**

- si vous êtes **allergique** au nivolumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 " Contenu de l'emballage et autres informations"). Si vous avez un doute, **parlez-en à votre médecin.**

## Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser OPDIVO car il peut entraîner :

- **Des problèmes cardiaques**, tels qu'un changement du rythme cardiaque ou de la fréquence cardiaque ou un rythme cardiaque anormal.
- **Des problèmes pulmonaires** tels que difficulté à respirer ou toux. Ces symptômes peuvent être des signes d'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie interstitielle).
- **Des diarrhées** (liquides, selles molles ou pertes de selles) ou tout symptôme **d'inflammation des intestins** (colite), tel que douleur de l'estomac, mucus ou sang dans les selles.
- **Une inflammation du foie (hépatite)**. Les signes et symptômes d'une hépatite peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction hépatique, un jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une douleur du côté droit de l'abdomen, ou de la fatigue.
- **Une inflammation ou des problèmes au niveau des reins**. Les signes et symptômes peuvent inclure des anomalies des paramètres de la fonction rénale, ou une diminution du volume urinaire.
- **Des problèmes au niveau des glandes sécrétrices d'hormones** (incluant l'hypophyse, la thyroïde, la parathyroïde et les glandes surrénales) pouvant affecter l'activité de ces glandes. Les signes et symptômes d'un dysfonctionnement de ces glandes peuvent inclure fatigue (fatigue extrême), variation de poids ou maux de tête, diminution des taux sanguins de calcium et troubles visuels.
- **Diabète** (symptômes incluant soif excessive, augmentation accrue de la quantité des urines, augmentation de l'appétit avec perte de poids, sensation de fatigue, de somnolence, de faiblesse, de déprime, d'irritabilité et de malaise général) ou **acidocétose diabétique** (production d'acides dans le sang due au diabète).
- **Inflammation de la peau** pouvant mener à une réaction sévère de la peau (connue comme une nécrolyse épidermique toxique et un syndrome de Stevens-Johnson). Les signes et symptômes d'une réaction sévère de la peau peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons et une desquamation de la peau (pouvant être fatale).
- **Inflammation des muscles** telle qu'une myocardite (inflammation du muscle cardiaque), une myosite (inflammation des muscles) et une rhabdomyolyse (raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire). Les signes et les symptômes peuvent inclure une douleur musculaire, une raideur musculaire, une faiblesse musculaire, une douleur thoracique, ou une fatigue importante.
- **Un rejet de greffe d'organe solide**
- **Une réaction du greffon contre l'hôte**
- **Lymphohistiocytose hémophagocytaire**. Une maladie rare au cours de laquelle notre système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules combattant les infections, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales et des problèmes cardiaques.

**Prévenez immédiatement votre médecin** si l'un des signes ou symptômes mentionnés ci-dessus apparaît ou s'aggrave. **N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.** Votre médecin peut :

- vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir l'apparition de complications et réduire vos symptômes,
- suspendre la prochaine dose d'OPDIVO,
- ou arrêter complètement votre traitement par OPDIVO.

Veillez noter que l'apparition de ces signes et symptômes est **parfois retardée**, pouvant survenir des semaines ou des mois après l'administration de votre dernière dose. Votre médecin vérifiera votre état de santé général avant le traitement. Vous aurez également des **examens sanguins** à réaliser pendant la durée du traitement.

**Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de prendre OPDIVO:**

- si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules);
- si vous avez un **mélanome de l'œil**;
- si vous avez précédemment reçu de l'ipilimumab, un autre médicament pour le traitement du mélanome, et présenté des **effets indésirables graves** dus à ce médicament;
- s'il vous a été dit que votre **cancer s'est propagé dans votre cerveau**;
- si vous avez des antécédents d'**inflammation des poumons**;
- si vous avez pris des **médicaments pour supprimer l'activité de votre système immunitaire**.

**Complications d'une greffe de cellules souches utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique) après traitement avec OPDIVO.** Ces complications peuvent être sévères et peuvent conduire au décès. Votre médecin vous surveillera pour tout signe de complications si vous avez reçu une greffe de cellules souches allogénique.

### **Enfants et adolescents**

OPDIVO ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et OPDIVO**

**Avant de prendre OPDIVO, informez votre médecin** si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que les corticoïdes, car ces médicaments peuvent interférer avec l'effet d'OPDIVO. Cependant, une fois que vous êtes traité par OPDIVO, votre médecin peut vous prescrire des corticoïdes afin de réduire les éventuels effets indésirables durant votre traitement, et cela n'affectera pas l'effet du médicament.

**Informez votre médecin** si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament. **Ne prenez pas d'autre médicament** durant votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

### **Grossesse et allaitement**

**Informez votre médecin** si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez.

**Vous ne devez pas utiliser OPDIVO si vous êtes enceinte**, à moins que votre médecin ne vous le dise expressément. Les effets d'OPDIVO chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active, le nivolumab, puisse nuire au futur bébé.

- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser **une méthode efficace de contraception** pendant votre traitement par OPDIVO et pendant au moins les 5 mois qui suivent votre dernière perfusion d'OPDIVO.
- Si vous débutez une grossesse durant le traitement par OPDIVO, **informez-en votre médecin**.

On ne dispose pas d'information sur le passage d'OPDIVO dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. **Demandez à votre médecin** si vous pouvez allaiter pendant ou après votre traitement par OPDIVO.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

OPDIVO ou OPDIVO en association à l'ipilimumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines; cependant, faites attention dans ces situations de manière à vous assurer qu'OPDIVO n'affecte pas vos capacités.

### **OPDIVO contient du sodium**

Avant de recevoir OPDIVO, **informez votre médecin** si vous suivez un régime pauvre en sel. Ce médicament contient 2,5 mg de sodium (composant principal du sel pour cuisiner/sel de table) dans chaque mL de solution à diluer. OPDIVO contient 10 mg de sodium par flacon de 4 ml, ou 60 mg de sodium par flacon de 24 ml, ce qui équivaut à 0,5 % ou 3 % respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Vous trouverez aussi les messages clés de cette notice sur la carte d'alerte patient qui vous a été donnée par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette carte d'alerte patient sur vous et que vous la montriez à vos proches ou à tout professionnel de santé impliqué dans votre traitement.

## **3. COMMENT UTILISER OPDIVO ?**

### **Quelle quantité d'OPDIVO est administrée**

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab dans le traitement du mésothéliome pleural malin, la dose recommandée d'OPDIVO est de 360 mg toutes les 3 semaines.

Selon la dose requise, la quantité appropriée d'OPDIVO sera diluée, avant utilisation, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Plus d'un flacon peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.

### **Comment OPDIVO vous est administré**

OPDIVO vous sera administré à l'hôpital ou en clinique, sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

OPDIVO vous sera administré en perfusion intraveineuse (dans les veines) pendant une durée de 30 minutes, toutes les 3 semaines. Votre médecin continuera à vous prescrire OPDIVO tant que le traitement vous apporte un bénéfice, ou jusqu'à ce que vous ne tolériez plus le traitement.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab dans le traitement du mésothéliome pleural malin, vous recevrez une perfusion pendant une durée de 30 minutes, toutes les 3 semaines.

### **Si vous manquez une dose d'OPDIVO**

Il est très important pour vous de respecter tous vos rendez-vous prévus pour recevoir OPDIVO. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand planifier votre prochaine dose.

### **Si vous arrêtez d'utiliser OPDIVO**

Arrêter votre traitement peut arrêter l'efficacité du médicament. N'arrêtez pas le traitement par OPDIVO, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur votre traitement ou sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, vous recevrez d'abord OPDIVO suivi d'ipilimumab.

Vous devez vous référer à la notice d'ipilimumab afin de comprendre l'utilisation de ce médicament. Si vous avez des questions sur ce médicament, demandez à votre médecin.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin en discutera avec vous, et vous expliquera les risques et les bénéfices de votre traitement.

**Soyez attentifs aux symptômes importants liés à une inflammation.** OPDIVO agit sur votre système immunitaire et est susceptible de provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Cette inflammation peut causer de graves dommages à votre corps, et certains états inflammatoires peuvent menacer votre pronostic vital et nécessiter un traitement ou la suspension d'OPDIVO.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés **avec OPDIVO seul** :

### **Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Baisse du nombre de certains globules blancs
- Diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), nausées
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Sensation de fatigue ou de faiblesse

### **Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Infections des voies aériennes supérieures
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de poids)
- Diminution de l'appétit
- Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), maux de tête, sensations vertigineuses
- Pression artérielle élevée (hypertension)

- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), souffle court (dyspnée), toux
- Inflammation des intestins (colite), aphtes et herpès labial (stomatite), vomissement, douleur de l'estomac, constipation, sécheresse buccale
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux
- Douleur dans les muscles, les os (douleur musculo-squelettique) et les articulations (arthralgie)
- Fièvre, œdème (gonflement)

#### **Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Infection grave du poumon (pneumonie), bronchite
- Augmentation de certains globules blancs
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau, gonflement de la thyroïde, diabète
- Déshydratation, augmentation des taux d'acide dans le sang
- Atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (neuropathie), inflammation des nerfs causée par l'organisme qui s'attaque lui-même, entraînant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure (neuropathie auto-immune)
- Inflammation des yeux (provoquant douleur et rougeur), vision trouble, sécheresse des yeux
- Accélération du rythme cardiaque, inflammation de l'enveloppe du cœur et accumulation de liquide autour du cœur (affections du péricarde)
- Liquide autour des poumons
- Inflammation du pancréas (pancréatite), inflammation de l'estomac (gastrite)
- Inflammation du foie (hépatite)
- Maladie grave de la peau provoquant l'apparition de taches rouges, souvent accompagnées de démangeaisons, semblables à l'éruption de la rougeole, qui commencent sur les membres et parfois sur le visage et le reste du corps (érythème polymorphe) ; maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis) ; maladie de la peau du visage où le nez et les joues sont inhabituellement rouges (rosacée), urticaire (démangeaisons, éruption bosselée)
- Inflammation des muscles provoquant une douleur ou une raideur (pseudo-polyarthrite rhizomélique), inflammation des articulations (arthrite)
- Inflammation du rein, insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- Douleur, douleur thoracique

#### **Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)**

- Maladie causant l'inflammation ou l'augmentation de taille d'un ganglion lymphatique (lymphadénite de Kikuchi)
- Réaction allergique pouvant être fatale
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré), perte de la gaine protectrice autour des nerfs (démyélinisation), un état dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement (syndrome myasthénique)
- Inflammation du cerveau
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque anormal, inflammation du muscle cardiaque
- Maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins
- Liquide dans les poumons
- Ulcère de l'intestin grêle
- Blocage des voies biliaires
- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson)
- Maladie dans laquelle le système immunitaire s'attaque aux glandes qui hydratent le corps, telles que les glandes lacrymales et salivaires (syndrome de Sjögren), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse)

#### **Autres effets indésirables qui ont été rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- Inflammation non infectieuse temporaire et réversible des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- Rejet d'une greffe d'organe solide

- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)
- Diminution de l'activité de la glande parathyroïde
- Un groupe de complications métaboliques survenant après un traitement du cancer, caractérisé par des taux élevés de potassium et de phosphates dans le sang, et des taux faibles de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)
- Un trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Une affection au cours de laquelle le système immunitaire fabrique trop de cellules luttant contre les infections, appelées histiocytes et lymphocytes, pouvant causer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés **avec OPDIVO en association** (la fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier avec l'association de médicaments anticancéreux administrée) :

#### **Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Essoufflement (dyspnée)
- Inflammation des intestins (colite), diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), vomissement, nausées, douleur de l'estomac
- Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons
- Douleur dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculo-squelettiques)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre

#### **Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Infection grave du poumon (pneumonie), infections des voies aériennes supérieures, inflammation de l'œil (conjonctivite)
- Augmentation de certains globules blancs, diminution des neutrophiles avec fièvre
- Réaction allergique, réactions liées à la perfusion du médicament
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins), diminution de l'activité (hypopituitarisme) ou inflammation (hypophysite) de l'hypophyse située à la base du cerveau, gonflement de la glande thyroïde, diabète
- Déshydratation, réduction des taux d'albumine et de phosphates dans le sang
- Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements ou sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), sensations vertigineuses
- Inflammation des yeux (provoquant douleur et rougeur), vision trouble, sécheresse des yeux
- Accélération du rythme cardiaque
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), liquide autour des poumons, caillots sanguins, toux
- Aphtes et herpès labial (stomatite), inflammation du pancréas (pancréatite), constipation, sécheresse buccale
- Inflammation du foie
- Changement de la couleur de la peau par plaques (vitiligo), peau sèche, rougeur de la peau, perte inhabituelle ou affinement des cheveux, urticaire (démangeaisons)
- Inflammation des articulations (arthrite), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
- Insuffisance rénale (y compris perte brutale de la fonction rénale)
- Œdème (gonflement), douleur, douleur thoracique, frissons

#### **Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Bronchite
- Inflammation non infectieuse, temporaire et réversible, des membranes protectrices entourant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)
- Maladies chroniques associées à une accumulation de cellules inflammatoires dans différents organes et tissus, le plus fréquemment dans les poumons (sarcoïdose)
- Augmentation des taux d'acide dans le sang
- Acidité dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique)

- Diminution de l'activité de la glande parathyroïde
- Inflammation temporaire des nerfs pouvant provoquer douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ; atteinte des nerfs causant engourdissement et faiblesse (polyneuropathie) ; inflammation des nerfs ; pied tombant (paralysie du nerf péronier) ; inflammation des nerfs causée par l'attaque du corps contre lui-même, et causant engourdissement, faiblesse, picotements ou sensation de brûlure (neuropathie auto-immune) ; faiblesse musculaire et fatigue sans atrophie (myasthénie grave)
- Inflammation du cerveau
- Modification du rythme ou de la fréquence des battements cardiaques, rythme cardiaque anormal, inflammation du muscle cardiaque, ralentissement du pouls
- Perforation intestinale, inflammation de l'estomac (gastrite), inflammation du duodénum
- Maladie de la peau avec des plaques épaisses et rouges, souvent avec écailles argentées (psoriasis), affection sévère de la peau qui cause des taches rouges, souvent avec démangeaisons, similaires à l'éruption cutanée de la rougeole, atteignant d'abord les membres et parfois le visage et le reste du corps (érythème polymorphe)
- Desquamation cutanée sévère et pouvant être fatale (syndrome de Stevens-Johnson)
- Maladie chronique des articulations (spondyloarthropathie), maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices des sécrétions du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren), courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire, non liées à l'exercice physique (myopathie), inflammation des muscles (myosite), raideur dans les muscles et les articulations, spasme musculaire (rhabdomyolyse), inflammation des muscles causant de la douleur ou de la raideur (pseudopolyarthrite rhizomélique)
- Inflammation du rein

#### **Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)**

- Desquamation de la peau, sévère et potentiellement mortelle (nécrolyse épidermique toxique)

#### **Autres effets indésirables ayant été rapportés à une fréquence indéterminée) (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

- Le rejet d'une greffe d'organe solide
- Un groupe de complications métaboliques survenant après un traitement du cancer, caractérisé par des taux élevés de potassium et de phosphates dans le sang, et des taux faibles de calcium dans le sang (syndrome de lyse tumorale)
- Un trouble inflammatoire (très probablement d'origine auto-immune) affectant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, le cerveau et la moelle épinière (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Inflammation de l'enveloppe du cœur et accumulation de liquide autour du cœur (affections du péricarde)
- Une affection au cours de laquelle le système immunitaire fabrique trop de cellules luttant contre les infections, appelées histiocytes et lymphocytes, pouvant causer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire)

**Prévenez immédiatement votre médecin**, si vous présentez l'un des effets indésirables listés ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.

#### **Modifications des résultats des examens biologiques**

OPDIVO seul ou en association peut provoquer des modifications des résultats des examens biologiques effectués par votre médecin, dont :

- Anomalies des paramètres de la fonction hépatique (augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans votre sang : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, ou phosphatase alcaline ; augmentation du taux sanguin de la bilirubine (un produit de dégradation))
  - Anomalies des paramètres de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine dans votre sang)
  - Taux de sucre élevés (hyperglycémie) ou faibles (hypoglycémie) dans le sang
  - Diminution du nombre des globules rouges (transportant l'oxygène), des globules blancs (importants pour combattre les infections) ou des plaquettes (cellules aidant à la coagulation du sang)
- Augmentation du taux de l'enzyme qui dégrade les graisses, et des enzymes qui dégradent l'amidon
- Augmentation ou diminution de la quantité de calcium ou de potassium
- Augmentation ou diminution des taux sanguins de magnésium ou de sodium
- Perte de poids
- Augmentation de la quantité de thyroïdostimuline

## Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. COMMENT CONSERVER OPDIVO ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures.

Ne pas conserver la fraction non utilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé en accord avec la réglementation en vigueur.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient OPDIVO

- La substance active est le nivolumab.

Chaque mL de solution à diluer pour solution pour perfusion contient 10 mg de nivolumab.

Chaque flacon contient 40 mg (dans 4 mL) ou 240 mg (dans 24 mL) de nivolumab.

- Les autres composants sont: citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium (voir rubrique 2 "OPDIVO contient du sodium"), mannitol (E421), acide pentétique, polysorbate 80 (E433), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que OPDIVO et contenu de l'emballage extérieur

OPDIVO solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir quelques particules légères.

Ce médicament est disponible en boîte contenant 1 flacon de 4 mL ou 1 flacon de 24 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

#### BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

3 Rue Joseph Monier  
92500 RUEIL MALMAISON  
FRANCE

### Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

#### BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

3 Rue Joseph Monier  
92500 RUEIL MALMAISON  
FRANCE

## Fabricant

SWORDS LABORATORIES T/A BRISTOL-MYERS SQUIBB CRUISERATH BIOLOGICS  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
DUBLIN 15, D15 H6EF  
IRLANDE

## La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

## Préparation et administration d'OPDIVO

La préparation doit être réalisée par du personnel formé conformément aux règles de bonnes pratiques de préparation, particulièrement en ce qui concerne le respect de l'asepsie.

### Calcul de la dose

Plus d'un flacon de solution à diluer d'OPDIVO peut être nécessaire pour administrer la dose totale au patient.

Nivolumab en association à l'ipilimumab dans le MPM :

La **dose prescrite** au patient est de 360 mg, indépendamment du poids.

### Préparation de la perfusion:

**S'assurer d'opérer dans des conditions aseptiques** lorsque vous préparez la perfusion.

OPDIVO peut être utilisé en administration intraveineuse, soit:

- **sans dilution**, après transfert dans un récipient pour perfusion en utilisant une seringue stérile appropriée ;
- ou
- **après dilution**, selon les instructions suivantes :
  - la concentration finale de la perfusion doit être comprise entre 1 et 10 mg/mL.
  - le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Pour les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de la perfusion ne doit pas dépasser 4 mL par kilogramme de poids du patient.

La solution à diluer d'OPDIVO peut être diluée avec :

- une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ; ou
- une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)

### ETAPE 1

- Inspecter la solution à diluer d'OPDIVO pour mettre en évidence la présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Ne pas secouer le flacon. La solution à diluer d'OPDIVO est un liquide clair à opalescent, incolore à jaune pâle. Jeter le flacon si la solution est trouble, d'une coloration anormale, ou contient un type de particules autre que quelques particules translucides à blanches.
- Retirer le volume nécessaire de solution à diluer d'OPDIVO en utilisant une seringue stérile de volume approprié.

### ETAPE 2

- Transférer la solution à diluer dans une bouteille en verre stérile et évacuée, ou dans un récipient pour perfusion (PVC ou polyoléfine).
- Le cas échéant, diluer avec le volume nécessaire de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%). Afin de faciliter la préparation, la solution à diluer peut directement être transvasée dans une poche pré-remplie contenant le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).
- Mélanger doucement la perfusion par rotation manuelle. Ne pas secouer.

## Administration

La perfusion d'OPDIVO ne doit pas être administrée en IV rapide ni en bolus IV. Administrer la perfusion d'OPDIVO **par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes**.

La solution d'OPDIVO ne doit pas être perfusée simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse. Utiliser une ligne intraveineuse séparée pour la perfusion.

Utiliser un set de perfusion et un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

La perfusion d'OPDIVO est compatible avec :

- Les poches en PVC
- Les poches en polyoléfine
- Les flacons en verre
- Les sets de perfusion en PVC
- Les filtres en ligne avec membranes en polyethersulfone et tailles de pores de 0,2 µm à 1,2 µm.

Après administration de la dose, rincer la ligne de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%).

## Conditions de stockage et durée de conservation

### Flacon non ouvert

OPDIVO doit être **conservé au réfrigérateur** (entre 2°C et 8°C). Les flacons doivent être conservés dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière. OPDIVO ne doit pas être congelé.

Le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante contrôlée jusqu'à 25°C et à la lumière ambiante jusqu'à 48 heures.

N'utilisez pas OPDIVO après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### Perfusion d'OPDIVO

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation depuis le moment de la préparation a été démontrée comme suit (les délais incluent la période d'administration) :

Préparation de la perfusion	Stabilité en cours d'utilisation	
	Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière	Conservation à température ambiante (≤ 25°C) et à la lumière
Non diluée ou diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)	30 jours	24 heures (sur un total de 30 jours de conservation)
Diluée dans une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5%)	24 heures	8 heures (sur un total de 24 heures de conservation)

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée, doit être utilisée immédiatement, indépendamment du diluant. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C ou 8 heures (sur un total de 24 heures de conservation) à température ambiante (≤ 25°C), à moins que la préparation de la perfusion n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

## Elimination

Ne pas conserver toute fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.