

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di nivolumab.  
Un flaconcino da 4 mL contiene 40 mg di nivolumab.  
Un flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di nivolumab.

Nivolumab è prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido da trasparente ad opalescente, da incolore a giallo pallido che può contenere poche particelle leggere. La soluzione ha un pH di circa 6,0 ed una osmolarità di circa 340 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nivolumab BMS è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

#### Posologia

La dose raccomandata di Nivolumab BMS è di 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 60 minuti ogni 2 settimane. Il trattamento deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente.

Non è raccomandato l'aumento graduale o la riduzione della dose. Può essere necessario posticipare la somministrazione o sospendere il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali. Le linee guida per l'interruzione permanente o la sospensione delle dosi sono descritte nella Tabella 1. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

**Tabella 1: Modifiche del trattamento raccomandate per Nivolumab BMS**

<b>Reazione avversa immuno-correlata</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
Polmonite immuno-correlata	Polmonite di grado 2	Sospendere Nivolumab BMS fino a quando i sintomi non si risolvono, le anomalie radiografiche migliorano, ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Polmonite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente Nivolumab BMS
Colite immuno-correlata	Colite o diarrea di grado 2 o 3	Sospendere Nivolumab BMS fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
	Colite o diarrea di grado 4	Interrompere permanentemente Nivolumab BMS
Epatite immuno-correlata	Aumento di grado 2 di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) o bilirubina totale	Sospendere Nivolumab BMS fino a quando i valori di laboratorio tornano al basale ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
	Aumento di grado 3 o 4 di AST, ALT o bilirubina totale	Interrompere permanentemente Nivolumab BMS
Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate	Aumento della creatinina di grado 2 o 3	Sospendere Nivolumab BMS fino a quando la creatinina torna al valore basale ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Aumento della creatinina di grado 4	Interrompere permanentemente Nivolumab BMS
Endocrinopatie immuno-correlate	Endocrinopatie sintomatiche (inclusi ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipofisite, insufficienza surrenale e diabete)	Sospendere Nivolumab BMS fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi (se necessario per i sintomi da infiammazione acuta), è completato. Nivolumab BMS deve essere continuato in presenza di terapia ormonale sostitutiva <sup>a</sup> fino a quando non sono presenti sintomi.
Rash immuno-correlato	Rash di grado 3	Sospendere Nivolumab BMS fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi, è completato
	Rash di grado 4	Interrompere permanentemente Nivolumab BMS

Nota: i gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute, Versione 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> La raccomandazione per l'uso della terapia ormonale sostitutiva è fornita al paragrafo 4.4.

Inoltre, Nivolumab BMS deve essere interrotto permanentemente in caso di reazioni avverse immuno correlate di grado 2 o 3 che persistono nonostante le modifiche al trattamento (vedere paragrafo 4.4) o in caso non sia possibile ridurre la dose di corticosteroidi a 10 mg di prednisone o equivalente al giorno.

I pazienti trattati con Nivolumab BMS devono ricevere la scheda di allerta per il paziente e devono essere informati sui rischi associati a Nivolumab BMS (vedere anche il foglio illustrativo).

## Popolazioni speciali

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Nivolumab BMS nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### *Anziani*

Nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). I dati sui pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione.

### *Compromissione renale*

Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione.

### *Compromissione epatica*

Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati su pazienti con compromissione epatica moderata o severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione. Nivolumab BMS deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da  $> 1,5$  a  $3 \times$  limite superiore della norma [LSN] e qualsiasi AST) o severa (bilirubina totale  $> 3 \times$  LSN e qualsiasi AST).

## Modo di somministrazione

Nivolumab BMS è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato per infusione endovenosa in un periodo di 60 minuti. La soluzione per infusione deve essere somministrata attraverso un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico con dimensione dei pori da 0,2 a 1,2  $\mu\text{m}$ .

Nivolumab BMS non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

La dose totale necessaria di Nivolumab BMS può essere infusa direttamente come soluzione 10 mg/mL o può essere diluita fino ad un minimo di 1 mg/mL in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure in una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Nivolumab è associato a reazioni avverse immuno-correlate. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo (almeno fino a 5 mesi dopo l'ultima dose) poiché una reazione avversa con nivolumab può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con nivolumab o dopo la sua sospensione.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, nivolumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Se l'immunosoppressione con corticosteroidi è utilizzata per il trattamento di una reazione avversa, una sospensione graduale in un periodo di almeno 1 mese deve essere iniziata dopo il miglioramento. Una sospensione graduale rapida può portare ad un peggioramento della reazione avversa. Una terapia

immunosoppressiva non corticosteroidica deve essere aggiunta se, nonostante l'uso di corticosteroidi, vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento.

La terapia con nivolumab non deve essere ripresa mentre il paziente sta ricevendo dosi immunosoppressivi di corticosteroidi o altra terapia immunosoppressiva. La profilassi antibiotica deve essere utilizzata per prevenire le infezioni opportunistiche in pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva.

Nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente ed in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata che mette in pericolo la vita.

#### Polmonite immuno-correlata

Polmonite o malattia polmonare interstiziale severe, compresi casi con esito fatale, sono state osservate durante il trattamento con nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite quali alterazioni radiografiche (p.e., opacità focali a vetro smerigliato, infiltrati a chiazze), dispnea ed ipossia. Devono essere escluse infezioni ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di polmonite di grado 3 o 4, nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di polmonite (sintomatica) di grado 2, nivolumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

#### Colite immuno-correlata

Diarrea o colite severe sono state osservate durante il trattamento con nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per diarrea e sintomi addizionali di colite, quali dolore addominale e muco o sangue nelle feci. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di colite o diarrea di grado 4, nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di colite o diarrea di grado 3, nivolumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

In caso di colite o diarrea di grado 2, nivolumab deve essere sospeso. Diarrea e colite persistenti devono essere trattate con i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

#### Epatite immuno-correlata

Epatite severa è stata osservata durante il trattamento con nivolumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatite quali aumento delle transaminasi e della bilirubina totale. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento delle transaminasi o della bilirubina totale di grado 3 o 4, nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento delle transaminasi o della bilirubina totale di grado 2, nivolumab deve essere sospeso. Aumenti persistenti in questi valori di laboratorio devono essere trattati con i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

#### Nefrite o disfunzione renale immuno-correlate

Nefrite e disfunzione renale severe sono state osservate durante il trattamento con nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di nefrite e disfunzione renale. Gran parte dei pazienti presenta aumenti asintomatici della creatinina sierica. Devono essere escluse eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 4, nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 2 o 3, nivolumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

#### Endocrinopatie immuno-correlate

Endocrinopatie severe, inclusi ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenale, ipofisite, diabete mellito e chetoacidosi diabetica sono state osservate durante il trattamento con nivolumab.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie e per modifiche nella funzione tiroidea (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento, e quando indicato in base alla valutazione clinica). I pazienti possono presentarsi con affaticamento, mal di testa, alterazioni dello stato mentale, dolore addominale, insolite abitudini intestinali e ipotensione o con sintomi aspecifici che potrebbero simulare altre cause, come metastasi cerebrali o patologia sottostante. A meno che non sia stata identificata un'eziologia alternativa, segni o sintomi di endocrinopatie devono essere considerati immuno-correlati.

In caso di ipotiroidismo sintomatico, nivolumab deve essere sospeso e deve essere iniziata, ove necessario, una terapia sostitutiva con ormone tiroideo. In caso di ipertiroidismo sintomatico, nivolumab deve essere sospeso e deve essere iniziato, ove necessario, il metimazolo. Se si sospetta un'inflammatione acuta della tiroide deve essere presa in considerazione anche la somministrazione di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Il monitoraggio della funzione tiroidea deve essere continuato per assicurare che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

In caso di insufficienza surrenale sintomatica, nivolumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia sostitutiva del corticosteroide fisiologico. Il monitoraggio della funzione surrenale e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia sostitutiva steroidea.

In caso di ipofisite sintomatica, nivolumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia ormonale sostitutiva. Se si sospetta un'infiammazione acuta della ghiandola pituitaria deve essere presa in considerazione anche la somministrazione di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Il monitoraggio della funzione pituitaria e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

In caso di diabete sintomatico, nivolumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia sostitutiva dell'insulina. Il monitoraggio del glucosio ematico deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia sostitutiva dell'insulina.

#### Rash immuno-correlato

Rash severo, che può essere immuno-correlato è stato osservato durante il trattamento con nivolumab (vedere paragrafo 4.8). Nivolumab deve essere sospeso in caso di rash di grado 3 ed interrotto in caso di rash di grado 4. Il rash severo deve essere trattato con corticosteroidi ad alte dosi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di prednisone.

Deve essere usata cautela nel prendere in considerazione l'utilizzo di nivolumab in un paziente che abbia in precedenza riportato una reazione avversa cutanea severa o pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti anti-tumorali immuno-stimolanti.

#### Altre reazioni avverse immuno-correlate

Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti trattati con nivolumab nell'ambito di studi clinici condotti con dosi e su tipi di tumore diversi: pancreatite, uveite, demielinizzazione, neuropatia autoimmune (incluse paresi facciale e del nervo abducente), sindrome di Guillain-Barré, ipopituitarismo e sindrome miastenica.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, devono essere effettuate delle valutazioni adeguate per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, nivolumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Quando si verifica il miglioramento, la somministrazione di nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente ed in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata che mette in pericolo la vita.

#### Reazioni all'infusione

Negli studi clinici sono state riportate reazioni severe all'infusione (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazione severa all'infusione, l'infusione di nivolumab deve essere interrotta e deve essere somministrata un'appropriata terapia medica. I pazienti con reazione all'infusione lieve o moderata possono ricevere nivolumab sotto stretto monitoraggio.

#### Popolazioni speciali

Dagli studi clinici sul NSCLC sono stati esclusi i pazienti con un performance status al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali attive o malattia autoimmune, malattia polmonare interstiziale sintomatica, e pazienti che avevano ricevuto un immunosoppressore per via sistemica prima di entrare nello studio (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale rischio-beneficio.

#### Pazienti sottoposti ad un regime dietetico con contenuto di sodio controllato

Ogni mL di questo medicinale contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) di sodio. È necessario tenerne conto quando vengono trattati i pazienti sottoposti ad un regime dietetico con contenuto di sodio controllato.

#### Scheda di Allerta per il Paziente

Tutti i prescrittori di Nivolumab BMS devono familiarizzare con le Informazioni per il Medico e le Linee Guida per la Gestione. Il prescrittore deve discutere con il paziente i rischi associati alla terapia

con Nivolumab BMS. Ad ogni prescrizione, deve essere consegnata al paziente la Scheda di Allerta per il Paziente.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Nivolumab è un anticorpo monoclonale umano, pertanto non sono stati condotti studi di interazioni farmacocinetiche. Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte dei medicinali co-somministrati influisca sulla farmacocinetica del nivolumab.

##### Altre forme di interazione

##### Immunosoppressione sistemica

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici e di altri immunosoppressori al basale, prima di iniziare nivolumab, deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica. Tuttavia, corticosteroidi sistemici ed altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato nivolumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate. I risultati preliminari mostrano che l'immunosoppressione sistemica dopo l'inizio del trattamento con nivolumab sembra non precludere la risposta a nivolumab.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di nivolumab in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG4 umana attraversa la barriera placentale e nivolumab è una IgG4; pertanto nivolumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Nivolumab non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico non sia superiore al potenziale rischio. Devono essere usate misure contraccettive efficaci per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di Nivolumab BMS.

##### Allattamento

Non è noto se nivolumab sia escreto nel latte materno. Poiché molti farmaci, inclusi gli anticorpi, possono essere escreti nel latte umano, un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con nivolumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di nivolumab sulla fertilità. Pertanto, non è noto l'effetto di nivolumab sulla fertilità maschile e femminile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che nivolumab influisca negativamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In considerazione delle potenziali reazioni avverse quali affaticamento (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari finché non siano sicuri che nivolumab non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Nivolumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-correlate. Molte di queste, incluse reazioni severe, si sono risolte dopo aver iniziato un'appropriata terapia medica o dopo aver interrotto nivolumab (vedere di seguito "Descrizione di reazioni avverse selezionate").

Nei dati aggregati derivati da due studi nel NSCLC squamoso (CA209017 e CA209063) le reazioni avverse riportate più frequentemente ( $\geq 10\%$  dei pazienti) sono state affaticamento (33%), diminuzione dell'appetito (15%) e nausea (12%). La maggior parte delle reazioni erano da lievi a moderate (grado 1 o 2).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nei dati aggregati (n=248) derivanti dagli studi CA209017 e CA209063 sono riportate nella Tabella 2. Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Medicinale non più autorizzato

**Tabella 2: reazioni avverse nei pazienti con NSCLC squamoso trattati con nivolumab 3mg/kg (CA209017 e CA209063)**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune	bronchite, infezione delle alte vie respiratorie
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	
Non comune	linfadenite istiocitica necrotizzante (linfadenite di Kikuchi)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	reazione anafilattica, ipersensibilità, reazione correlata all'infusione
<b>Patologie endocrine</b>	
Comune	ipotiroidismo
Non comune	insufficienza surrenale, tiroidite
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	diminuzione dell'appetito
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	neuropatia periferica, cefalea, capogiri
Non comune	sindrome miastenica, polineuropatia
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	polmonite, dispnea, tosse
Non comune	infiltrato polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	nausea
Comune	diarrea, stomatite, vomito, dolore addominale, stipsi, bocca secca
Non comune	colite, ulcera duodenale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	rash, prurito
Non comune	orticaria
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	dolore muscoloscheletrico, <sup>a</sup> artralgia
Non comune	polimialgia reumatica
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	nefrite tubulointerstiziale, insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	affaticamento
Comune	piressia, edema
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto comune	aumento di AST, <sup>b</sup> aumento di ALT, <sup>b</sup> aumento della fosfatasi alcalina, <sup>b</sup> aumento della creatinina, <sup>b</sup> diminuzione dei linfociti, <sup>b</sup> diminuzione della conta delle piastrine, <sup>b</sup> diminuzione dell'emoglobina, <sup>b</sup> ipercalcemia, <sup>b</sup> ipocalcemia, <sup>b</sup> iperpotassiemia, <sup>b</sup> ipotassiemia, <sup>b</sup> ipomagnesemia, <sup>b</sup> iponatremia <sup>b</sup>
Comune	aumento della bilirubina totale, <sup>b</sup> diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, <sup>b</sup> ipermagnesemia, <sup>b</sup> ipernatremia <sup>b</sup>
Non comune	aumento della lipasi, aumento dell'amilasi

<sup>a</sup> Dolore muscolo scheletrico è un termine generico che include dolore alla schiena, dolore alle ossa, dolore alla gabbia toracica, malessere muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore alle estremità, dolore alle articolazioni, dolore spinale.

<sup>b</sup> Le frequenze riflettono la proporzione di pazienti che hanno presentato un peggioramento dei parametri di laboratorio rispetto al basale. Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate; anomalie di laboratorio" sotto.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati relativi alle seguenti reazioni avverse immuno-correlate si basano su pazienti che hanno ricevuto nivolumab 3mg/kg in due studi sul NSCLC (CA209017 e CA209063, vedere paragrafo 5.1). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

#### Polmonite immuno-correlata

Negli studi CA209017 e CA209063, l'incidenza di polmonite, inclusa malattia polmonare interstiziale, è stata del 5,2% (13/248). Casi di grado 2 e 3 sono stati riportati nel 2,8% (7/248) e nel 1,6% (4/248) dei pazienti, rispettivamente. In questi studi non sono stati riportati casi di grado 4 o 5. Nello studio di fase 1 MDX1106-03, polmonite, incluso 1 paziente con caso di grado 4, è stata riportata in 3/37 pazienti (8,1%) con NSCLC che hanno ricevuto 3 mg/kg di nivolumab.

Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 11,6 settimane (range: 2,6-85,1). Undici pazienti hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi (equivalenti almeno a 40 mg di prednisone) ad una dose mediana iniziale di 1,1 mg/kg (range: 0,5-4,0) e per una durata mediana totale di 4,3 settimane (range: 0,6-13,1). Otto pazienti, inclusi i 4 pazienti con casi di grado 3, hanno richiesto l'interruzione permanente di nivolumab a causa di polmonite. La risoluzione si è verificata in tutti e 13 i pazienti con un tempo mediano alla risoluzione di 3,9 settimane (range: 0,6-13,4).

#### Colite immuno-correlata

Negli studi CA209017 e CA209063 l'incidenza di diarrea o colite è stata del 9,3% (23/248). Casi di grado 2 e 3 sono stati riportati nel 2% (5/248) e nel 1,6% (4/248) dei pazienti, rispettivamente. In questi studi non sono stati riportati casi di grado 4 o 5.

Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 5,6 settimane (range: 0,1-91,0). Tre pazienti, inclusi 2 pazienti con casi di grado 3, hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi (equivalenti almeno a 40 mg di prednisone) ad una dose mediana iniziale di 0,6 mg/kg (range: 0,4-1,3) e per una durata mediana di 2,0 settimane (range: 1,4-14,1). Un paziente ha richiesto l'interruzione permanente di nivolumab a causa di diarrea di grado 3. La risoluzione si è verificata in 19 pazienti (83%) con un tempo mediano alla risoluzione di 2,0 settimane (range: 0,1-31,0).

#### Epatite immuno-correlata

Negli studi CA209017 e CA209063, l'incidenza di anomalie nei test di funzionalità epatica è stata del 1,2% (3/248). Casi di grado 2 sono stati riportati nello 0,4% (1/248) dei pazienti. In questi studi non sono stati riportati casi di grado 3-5.

Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 25,1 settimane (range: 4,1-31,1). Nessuno di questi pazienti ha ricevuto corticosteroidi ad alte dosi. Un paziente ha richiesto l'interruzione permanente di nivolumab a causa di un aumento di grado 2 delle transaminasi. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti (67%) con un tempo mediano alla risoluzione di 4,1 settimane (range: 2,9-22,3<sup>+</sup>); <sup>+</sup> denota un'osservazione censurata.

#### Nefrite o disfunzione renale immuno-correlate

Negli studi CA209017 e CA209063, l'incidenza di nefrite o disfunzione renale è stata del 3,2% (8/248). Casi di grado 2 e 3 sono stati riportati nel 1,2% (3/248) e nello 0,4% (1/248) dei pazienti, rispettivamente. In questi studi non sono state riportate nefrite o disfunzione renale di grado 4 o 5.

Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10,5 settimane (range: 2,1-27,0). Due pazienti, incluso il paziente con caso di grado 3 (nefrite tubulo-interstiziale), hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi (equivalenti almeno a 40 mg di prednisone) ad una dose mediana iniziale di 0,8 mg/kg (range: 0,5-1,2) e per una durata mediana di 5,3 settimane (range: 0,9-9,7). La risoluzione si è verificata in 5 pazienti (71%), incluso il caso di grado 3, con un tempo mediano alla risoluzione di 5,9 settimane (range: 0,7-37,6<sup>+</sup>); <sup>+</sup> denota un'osservazione censurata.

### Endocrinopatie immuno-correlate

Negli studi CA209017 e CA209063, l'incidenza di disturbi alla tiroide, inclusi ipotiroidismo o tiroidite, è stata del 4,4% (11/248). Casi di grado 2 sono stati riportati nel 3,6% (9/248) dei pazienti. Non sono stati riportati casi di disturbi alla tiroide di grado 3-5. L'incidenza di insufficienza surrenale è stata dello 0,4% (1/248; grado 3). In questi studi non sono state riportate ipofisite, diabete mellito o chetoacidosi diabetica.

Il tempo mediano all'insorgenza di queste endocrinopatie è stato di 17,8 settimane (range: 6,1-33,1). Tre pazienti, incluso il paziente con insufficienza surrenale di grado 3, hanno ricevuto corticosteroidi ad alte dosi (equivalenti almeno a 40 mg di prednisone) ad una dose mediana iniziale di 1,1 mg/kg (range: 0,5-1,3) e per 2,7 settimane (range: 0,6-4,6). Il caso di grado 3 ha richiesto l'interruzione permanente di nivolumab. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti (50%) con un tempo mediano alla risoluzione di 20,6 settimane (0,4-47,6<sup>+</sup>);<sup>+</sup> denota un'osservazione censurata.

### Rash immuno-correlato

Negli studi CA209017 e CA209063, l'incidenza di rash è stata del 12,1% (30/248). Casi di grado 2 e 3 sono stati riportati nel 1,6% (4/248) e nello 0,8% (2/248) dei pazienti, rispettivamente. In questi studi non è stato riportato rash di grado 4 o 5.

Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 8,1 settimane (range: 0,3-51,9). Nessuno di questi pazienti ha ricevuto corticosteroidi ad alte dosi. Due pazienti (1 con rash di grado 2 ed 1 con rash di grado 3) hanno richiesto l'interruzione permanente di nivolumab. La risoluzione si è verificata in 24 pazienti (83%), inclusi i 2 pazienti con caso di grado 3, con un tempo mediano alla risoluzione di 5,7 settimane (range: 0,1-46,9<sup>+</sup>);<sup>+</sup> denota un'osservazione censurata.

### Reazioni all'infusione

Negli studi CA209017 e CA209063, l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 1,6% (4/248). Reazione anafilattica di grado 3 ed ipersensibilità di grado 4 sono state riportate ognuna in 1 paziente; entrambi questi casi hanno portato all'interruzione e si sono risolti mediante trattamento.

### Anomalie di laboratorio

Negli studi CA209017 e CA209063, la proporzione di pazienti che ha presentato un cambiamento dal valore basale ad un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 13,2% diminuzione dei linfociti; 9% iponatremia; 2,9% ipercalcemia e iperpotassiemia; 2,5% diminuzione dell'emoglobina (tutti casi di grado 3); 2,0% ipopotassiemia; 1,6% diminuzione della conta neutrofila; 1,3% ipomagnesemia; 1,2% ipocalcemia; 0,8% aumento della bilirubina totale e 0,4% aumento dell'AST, diminuzione delle piastrine, ipermagnesemia e ipernatremia. Non ci sono stati peggioramenti di grado 3 o 4 per aumento di ALT, aumento di fosfatasi alcalina e aumento di creatinina.

Nello studio CA209017, l'ipercalcemia è stata riportata più frequentemente nel gruppo nivolumab (31/130; 24%) che nel gruppo docetaxel (9/124; 7%). L'esatta causa non è nota. Benchè nello studio CA209017 non sia stato riportato iperparatiroidismo, l'iperparatiroidismo immuno-correlato potrebbe essere preso in considerazione specialmente se associato ad ipofosfatemia (riportata, in questo studio, in 6 pazienti con ipercalcemia).

### Immunogenicità

Come per tutte le proteine ad uso terapeutico, esiste un potenziale di risposta immunitaria a nivolumab. Dei 497 pazienti, che sono stati trattati con 3mg/kg di nivolumab ogni 2 settimane e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco, 51 pazienti (10,3%) sono risultati positivi, ad un esame per elettrochemiluminescenza (ECL), per gli anticorpi anti-farmaco derivanti dal trattamento. Solo 4 pazienti (0,8%) sono stati considerati positivi persistenti. Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in solo 5 (1,0% del totale) dei pazienti positivi per gli anticorpi anti-farmaco. Non vi è stata alcuna evidenza di alterazione del profilo farmacocinetico o del profilo tossicologico associato allo sviluppo di anticorpi anti-farmaco.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali. Codice ATC: L01XC17.

#### Meccanismo d'azione

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1 [morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. In modelli singenici nel topo, il blocco dell'attività del PD1 è risultato in una diminuzione della crescita del tumore.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studio randomizzato di Fase 3 vs. docetaxel (CA209017)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento del NSCLC squamoso avanzato o metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209017). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni), che avevano presentato progressione di malattia durante o dopo un precedente regime chemioterapico a due farmaci a base di platino ed un performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 o 1. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal loro stato PD-L1. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica o metastasi cerebrali non trattate. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se tornati al basale, da un punto di vista neurologico, almeno due settimane prima dell'arruolamento e che o non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con una dose stabile o decrescente di equivalenti del prednisone <10 mg al giorno.

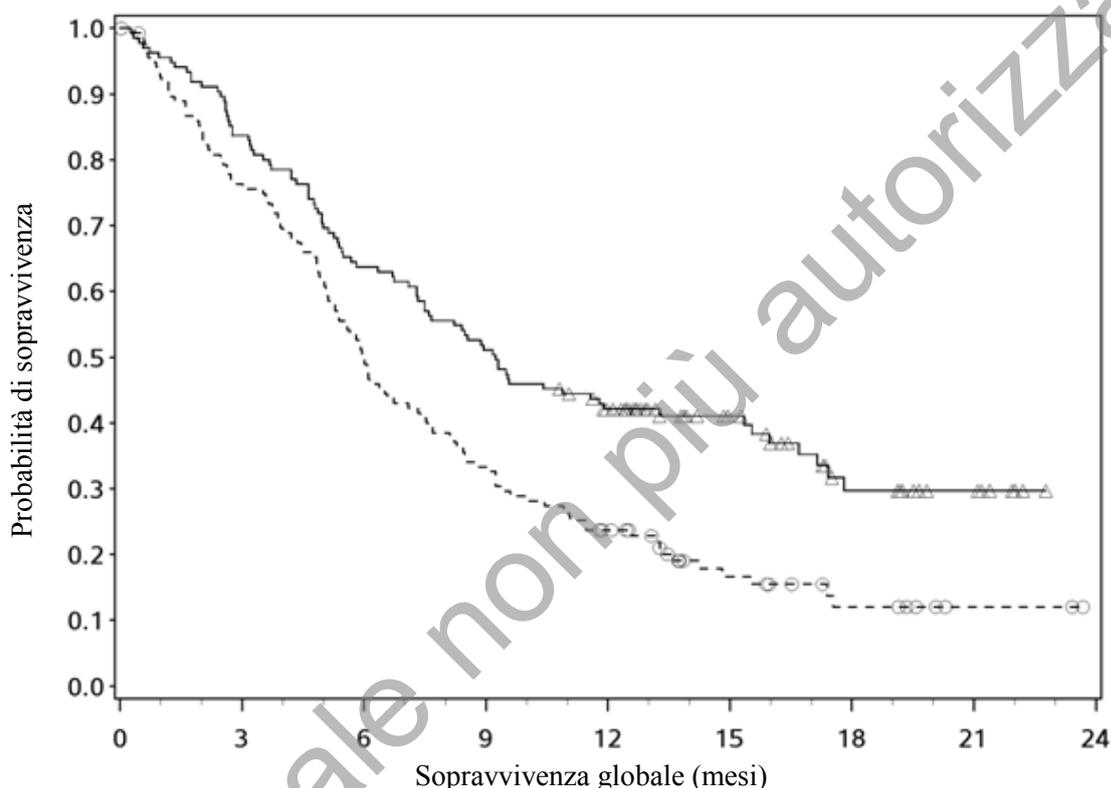
Un totale di 272 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab somministrato per via endovenosa, in un periodo di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane (N = 135) o docetaxel alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane (N = 137). Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le valutazioni del tumore, in accordo ai Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (RECIST), versione 1.1, erano condotte 9 settimane dopo la randomizzazione, e continuate successivamente ogni 6 settimane. La misura di esito di efficacia primaria era la sopravvivenza globale (OS). Le misure di esito di efficacia secondaria principali erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutate dallo sperimentatore. Inoltre, il miglioramento dei sintomi e lo stato

generale di salute sono stati valutati rispettivamente utilizzando l'indice del carico sintomatico medio secondo la scala Lung Cancer Symptom Score (LCSS) e la Scala Visuo-Analogica EQ-5D (EQ-VAS).

Le caratteristiche al basale tra i due gruppi erano equilibrate. L'età mediana era pari a 63 anni (range: 39-85) con il 44% di pazienti di età  $\geq 65$  anni e l'11% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (93%) e di sesso maschile (76%). Il trentuno per cento dei pazienti aveva progressione di malattia riportata come miglior risposta al più recente regime precedente ed il 45% aveva ricevuto nivolumab entro 3 mesi dal completamento del più recente regime precedente. Il performance status ECOG al basale era pari a 0 (24%) o a 1 (76%).

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS sono mostrate nella Figura 1.

**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per l'OS (CA209017)**



Numero di soggetti a rischio

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 (eventi : 86/135), mediana e 95% IC : 9,23 (7,33; 13,27)

- -○- - Docetaxel (eventi : 113/137), mediana e 95% IC : 6,01 (5,13; 7,33)

Il beneficio osservato in termini di OS è stato dimostrato in maniera consistente tra tutti i sottogruppi di pazienti. Il beneficio di sopravvivenza è stato osservato indipendentemente dal fatto che il paziente avesse un tumore classificato come PD-L1 negativo o PD-L1 positivo (cut-off del 1%, 5% o del 10% dell'espressione a livello della membrana del tumore). Tuttavia il ruolo di questo marcatore biologico (espressione del PD -L1) non è stato completamente chiarito.

Lo studio CA209017 includeva un numero limitato di pazienti di età  $\geq 75$  anni (11 nel gruppo nivolumab e 18 nel gruppo docetaxel). Nivolumab ha mostrato un effetto numericamente inferiore sull'OS (HR 1,85; 95% IC: 0,76; 4,51); PFS (HR=1,76; 95% IC: 0,77; 4,05) e ORR (9,1% vs 16,7%). A causa delle piccole dimensioni del campione, da questi dati non possono essere tratte delle conclusioni definitive.

I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 3.

**Tabella 3: Risultati di efficacia (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	86 (63,7)	113 (82,5)
Hazard ratio		0,59
96,85% IC		(0,43; 0,81)
p-value		0,0002
Mediana (95% IC) mesi	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tasso (95% IC) a 12 mesi	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
<b>Risposta obiettiva confermata</b>		
(95% IC)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Odds ratio (95% IC)		2,64 (1,27; 5,49)
p-value		0,0083
Risposta Completa (CR)	1 (0,7%)	0
Risposta parziale (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Malattia stabile (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	Non raggiunta (2,9 - 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	105 (77,8)	122 (89,1)
Hazard ratio		0,62
95% IC		(0,47; 0,81)
p-value		< 0,0004
Mediana (95% IC) (mesi)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tasso (95% IC) a 12 mesi	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Il tasso di miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, come misurato dal LCSS è stato simile tra il gruppo nivolumab (18,5%) ed il gruppo docetaxel (21,2%). La EQ-VAS media è aumentata nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento, indicando un miglior stato di salute generale nei pazienti che sono rimasti in trattamento.

#### Studio di Fase 2 a braccio singolo (CA209063)

Lo studio CA209063 era uno studio a braccio singolo, in aperto, condotto su 117 pazienti con NSCLC squamoso localmente avanzato o metastatico dopo due o più linee di terapia; a parte questo, i criteri di inclusione applicati erano simili a quelli dello studio CA209017. Nivolumab alla dose di 3mg/kg ha mostrato un tasso di risposta globale del 14,5% (95% IC: 8,7-22,2%), una OS mediana di 8,21 mesi (95% IC: 6,05-10,9 mesi), e una PFS mediana di 1,87 mesi (95% IC: 1,77-3,15 mesi). La PFS è stata misurata secondo RECIST versione 1.1. Il tasso di sopravvivenza stimato ad un anno era pari a 41%.

#### Sicurezza ed efficacia nei pazienti anziani

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) ed i pazienti più giovani ( $< 65$  anni). I dati sui pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con nivolumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori solidi maligni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di nivolumab è lineare nell'intervallo di dose tra 0,1 e 10 mg/kg. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione la media geometrica della clearance (CL), l'emivita terminale e l'esposizione media allo stadio stazionario alla dose di 3mg/kg ogni 2 settimane di nivolumab sono risultate rispettivamente di 9,5mL/h, 26,7 giorni e 75,3µg/mL.

La CL di nivolumab aumentava con l'aumento del peso corporeo. La dose normalizzata per il peso corporeo produceva una concentrazione di valle approssimativamente uniforme allo steady state in una vasta gamma di pesi corporei (34-162 kg).

La via metabolica di nivolumab non è stata caratterizzata. Ci si attende che nivolumab sia degradato in piccoli peptidi ed aminoacidi attraverso le vie cataboliche allo stesso modo della IgG endogena.

### Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha indicato alcuna differenza nella clearance di nivolumab in base all'età, al sesso, alla razza, al tipo di tumore, alla dimensione del tumore ed alla compromissione della funzione epatica. Benchè lo stato ECOG, il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) al basale, l'albumina, il peso corporeo e la compromissione epatica moderata abbiano avuto un effetto sulla CL di nivolumab, l'effetto non è stato clinicamente significativo.

### Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di nivolumab è stata valutata in pazienti con compromissione renale lieve (GFR < 90 e  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), moderata (GFR < 60 e  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) o severa (GFR < 30 e  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) rispetto a pazienti con funzionalità renale normale (GFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) in analisi farmacocinetiche di popolazione. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nella clearance di nivolumab tra pazienti con compromissione renale lieve o moderata e pazienti con funzionalità renale normale. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di nivolumab è stata valutata in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da 1,0 a 1,5  $\times$  LSN o AST > LSN definita utilizzando i criteri della disfunzione epatica del National Cancer Institute; n = 92) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina totale e AST  $\leq$  LSN; n = 804) in analisi farmacocinetiche di popolazione. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nella clearance di nivolumab tra pazienti con compromissione epatica lieve e pazienti con funzionalità epatica normale. Nivolumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a 3  $\times$  LSN e qualsiasi AST) o severa (bilirubina totale > 3  $\times$  LSN e qualsiasi AST) (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il blocco del segnale PD-L1 ha mostrato nei modelli di gravidanza murini di compromettere la tolleranza al feto e di aumentare la perdita fetale. Gli effetti di nivolumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati nelle scimmie che avevano ricevuto nivolumab due volte la settimana dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione 8 o 35 volte superiori di quelli osservati alla dose clinica di 3 mg/kg di nivolumab (in base all'AUC). C'è stato un aumento dose-dipendente di perdite fetali ed un aumento della mortalità neonatale a partire dal terzo trimestre.

La restante prole delle femmine trattate con nivolumab è sopravvissuta alla conclusione programmata senza segni clinici correlati al trattamento, alterazioni del normale sviluppo, effetti sul peso degli organi o alterazioni patologiche macroscopiche e microscopiche. I risultati relativi agli indici di crescita ed ai parametri teratogeni, neurocomportamentali, immunologici e clinico-patologici in tutto il periodo postnatale di 6 mesi sono risultati paragonabili a quelli del gruppo di controllo. Tuttavia, sulla base del suo meccanismo d'azione, l'esposizione fetale a nivolumab può aumentare il rischio di sviluppare disturbi immuno-correlati o di alterare la normale risposta immunitaria; disturbi immuno-correlati sono stati riportati in topi PD-1 knockout.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con nivolumab.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato diidrato  
Sodio cloruro  
Mannitolo (E421)  
Acido pentetico (acido dietilentriamminopentacetico)  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Nivolumab BMS non deve essere somministrato per infusione contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

2 anni.

#### Dopo apertura

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere infuso o diluito ed infuso immediatamente.

#### Dopo preparazione della soluzione per infusione

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica in uso di Nivolumab BMS è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C protetto dalla luce e per un massimo di 4 ore a 20°C-25°C in normali condizioni di luce ambientale (queste 4 ore delle 24 ore totali devono includere il periodo di somministrazione del prodotto).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della soluzione per infusione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

4 mL di concentrato in un flaconcino da 10 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo blu scuro (alluminio). Confezione da 1 flaconcino.

10 mL di concentrato in un flaconcino da 10 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo grigia (alluminio). Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

### Preparazione e somministrazione

#### Calcolo della dose

La dose prescritta per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di Nivolumab BMS concentrato.

- Dose totale di nivolumab in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- Volume di Nivolumab BMS concentrato per preparare la dose (mL) = dose totale in mg, diviso 10 (il dosaggio di Nivolumab BMS concentrato è 10 mg/mL).

#### Preparazione della soluzione per infusione

Avere cura di adottare una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione per infusione. La soluzione per infusione deve essere preparata sotto una cappa a flusso laminare o in una cabina di sicurezza, adottando le consuete precauzioni per una manipolazione sicura delle sostanze da somministrare per via endovenosa.

Nivolumab BMS può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- senza diluizione, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione endovenosa utilizzando un'apposita siringa sterile; o
- dopo diluizione a concentrazioni fino ad un minimo di 1 mg/mL. La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 10 mg/mL. Per diluire il concentrato di Nivolumab BMS è possibile utilizzare:
  - una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); o
  - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

#### FASE 1

- Ispezionare visivamente Nivolumab BMS concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di cambiamento di colore. Non agitare il flaconcino. Nivolumab BMS concentrato è un liquido di aspetto da trasparente ad opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere poche particelle leggere.
- Prelevare il volume richiesto di Nivolumab BMS concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

#### FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in contenitore per infusione endovenosa (PVC o poliolefina).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare delicatamente la soluzione per infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

### Somministrazione

La soluzione per infusione di Nivolumab BMS non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare Nivolumab BMS per via endovenosa in un periodo di 60 minuti.

La soluzione per infusione di Nivolumab BMS non deve essere somministrata nella stessa linea endovenosa in concomitanza ad altre sostanze. Per l'infusione, utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di Nivolumab BMS è compatibile con contenitori in PVC e poliolefina, flaconi in vetro, set per infusione in PVC e filtri in linea con membrane in polietersulfone con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Dopo la somministrazione della dose di nivolumab, lavare la linea di infusione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

### Smaltimento

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1026/001-002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio di Nivolumab BMS, in tutti gli Stati Membri, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del programma educativo, inclusi il mezzo di comunicazione, le modalità di distribuzione, e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha l'obiettivo di aumentare la consapevolezza sui potenziali eventi avversi immuno mediati associati all'uso di Nivolumab BMS, su come gestirli e di migliorare la consapevolezza dei pazienti o di coloro che prestano le cure sui segni e sintomi precoci relativi a questi eventi avversi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in tutti gli Stati Membri dove Nivolumab BMS è commercializzato, tutto il personale sanitario, i pazienti/coloro che prestano le cure che si prevede possano prescrivere e usare Nivolumab BMS abbiano accesso/siano forniti del seguente materiale educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Scheda di allerta per il paziente

**Il materiale educativo per il medico** deve contenere

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La guida per la gestione delle reazioni avverse

La guida per la gestione delle reazioni avverse deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni rilevanti (ad es. serietà, gravità, frequenza, tempo di insorgenza, reversibilità dell'evento avverso, se applicabile) per le seguenti problematiche di sicurezza:
  - Polmoniti immuno-correlate
  - Coliti immuno-correlate
  - Epatiti immuno-correlate
  - Nefriti o disfunzione renale immuno-correlate
  - Endocrinopatie immuno-correlate
  - Rash immuno-correlato
  - Altre reazioni avverse immuno-correlate
- Dettagli su come minimizzare la problematica di sicurezza attraverso un monitoraggio ed una gestione appropriata
- **La scheda di allerta per il paziente** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
  - Che il trattamento con Nivolumab BMS può aumentare il rischio:
    - Polmoniti immuno-correlate
    - Coliti immuno-correlate
    - Epatiti immuno-correlate
    - Nefriti o disfunzione renale immuno-correlate
    - Endocrinopatie immuno-correlate
    - Rash immuno-correlato
    - Altre reazioni avverse immuno-correlate
  - Segni o sintomi delle problematiche di sicurezza e quando richiedere l'intervento di un medico
  - Riferimenti per contattare il prescrittore di Nivolumab BMS

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
1. Studi di Efficacia post-autorizzazione (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i dati di OS aggiornati per lo studio CA209017: uno studio di fase 3, randomizzato, di nivolumab vs docetaxel, in soggetti con NSCLC squamoso avanzato o metastatico che hanno presentato progressione di malattia durante o dopo un precedente regime chemioterapico a due farmaci a base di platino	I dati aggiornati devono essere sottomessi entro il 31 dicembre 2015
<p>3. Il valore dei marcatori biologici nel predire l'efficacia di nivolumab deve essere ulteriormente esplorato, specificatamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Continuare l'esplorazione del cut-off ottimale per la positività del PD-L1 sulla base dell'attuale metodo di determinazione usato per meglio chiarire il suo valore come fattore predittivo dell'efficacia di nivolumab. Queste analisi saranno condotte negli studi CA 209037 e CA209066 in pazienti con melanoma avanzato.</li> <li>2. Investigare ulteriormente il valore di marcatori biologici diversi dallo stato di espressione del PD-L1 a livello della membrana cellulare del tumore mediante IHC (ad es. altri metodi/determinazioni e cut-offs associati, che possano dimostrarsi più sensibili e specifici nel predire una risposta al trattamento sulla base del PD-L1, PD-L2, infiltrato linfocitico del tumore con misura della densità delle cellule T CD8+, RNA signature, etc.) come predittivi dell'efficacia di nivolumab. L'analisi di questi marcatori biologici aggiuntivi sarà effettuata nel contesto degli studi CA209038 e CA209066.</li> <li>3. Investigare ulteriormente dopo l'approvazione la relazione tra l'espressione del PDL-1 e del PDL-2 nella fase 1 (CA209009, CA209038 e CA209064).</li> <li>4. Investigare ulteriormente l'analisi associativa tra l'espressione del PDL-1 e quella del PDL-2 condotte nello studio CA209066.</li> <li>5. Investigare ulteriormente dopo l'approvazione possibili cambiamenti dello stato PD-L1 del tumore durante il trattamento e/o la progressione del tumore negli studi CA209009, CA209038 e CA209064.</li> </ol>	<p>30 settembre 2015</p> <p>30 settembre 2017</p> <p>31 marzo 2017</p> <p>31 dicembre 2017</p> <p>30 settembre 2017</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### ASTUCCIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
nivolumab

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 4 mL contiene 40 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di nivolumab.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato diidrato, sodio cloruro, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

1 flaconcino

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo monouso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1026/001 flaconcino da 40 mg  
EU/1/15/1026/002 flaconcino da 100 mg

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrato sterile  
nivolumab  
Usa EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

**6. ALTRO**

Solo monouso.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Nivolumab BMS 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione nivolumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- E' importante che, durante il trattamento, porti con se la Scheda di Allerta.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Nivolumab BMS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nivolumab BMS
3. Come usare Nivolumab BMS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nivolumab BMS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Nivolumab BMS e a cosa serve**

Nivolumab BMS è un medicinale utilizzato per il trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule (un tipo di cancro del polmone) avanzato negli adulti. Esso contiene il principio attivo nivolumab, che è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina disegnata per riconoscere ed attaccare una specifica sostanza bersaglio nell'organismo.

Nivolumab si lega ad una proteina bersaglio chiamata recettore di morte programmata-1 (PD-1) che può spegnere l'attività delle cellule T (un tipo di globuli bianchi che fa parte del sistema immunitario, il sistema di difesa naturale dell'organismo). Nivolumab attaccandosi al PD1, blocca la sua azione ed impedisce che esso spenga l'attività delle cellule T; questo aiuta ad aumentare l'attività delle cellule T contro le cellule del tumore del polmone.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Nivolumab BMS**

##### **Non deve esserle somministrato Nivolumab BMS**

- se è **allergico** a nivolumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Se non è sicuro, **ne parli con il medico.**

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Nivolumab BMS perchè questo può causare:

- **Problemi ai polmoni** quali difficoltà di respirazione o tosse. Questi possono essere segni di infiammazione dei polmoni (polmonite o malattia polmonare interstiziale).
- **Diarrea** (feci acquose, molli o soffici) o qualsiasi sintomo di **infiammazione dell'intestino** (colite), quale dolore di stomaco e presenza di muco o sangue nelle feci.

- **Infiammazione del fegato (epatite).** Segni e sintomi di epatite possono includere alterazioni delle prove di funzionalità epatica, colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero), dolore nell'area destra dello stomaco o stanchezza.
- **Infiammazione o problemi ai reni.** Segni e sintomi possono includere alterazione delle prove di funzionalità renale o ridotto volume urinario.
- **Problemi con le ghiandole che producono gli ormoni** (incluse ghiandole pituitaria, tiroidea e surrenali) che possono avere effetto su come queste ghiandole lavorano. Segni e sintomi che le ghiandole non stanno lavorando in maniera appropriata possono includere affaticamento (stanchezza estrema), variazione di peso o mal di testa e disturbi della vista.
- **Diabete** (i sintomi includono sete eccessiva, il passaggio di una quantità di urina notevolmente maggiore, aumento dell'appetito con perdita di peso, sensazione di stanchezza, sonnolenza, debolezza, depressione, irritabilità e malessere generale) o **chetoacidosi diabetica** (acido nel sangue causato dal diabete).
- **Infiammazione della pelle** che può portare a rash e prurito.

**Informi immediatamente il medico** se ha uno qualsiasi di questi segni o sintomi o se essi peggiorano. **Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.** Il medico può

- prescrivere altri medicinali per prevenire le complicazioni e ridurre i sintomi,
- sospendere la dose successiva di Nivolumab BMS,
- o interrompere del tutto il trattamento con Nivolumab BMS.

Tenga presente che questi segni e sintomi sono **a volte ritardati** e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima del trattamento, il medico controllerà il suo stato di salute generale. Nel corso del trattamento sarà anche sottoposto ad **analisi del sangue**.

**Prima che le sia somministrato Nivolumab BMS, verifichi con il medico o l'infermiere se**

- le è stato detto che il **cancro si è diffuso nel cervello**
- è affetto da una **malattia autoimmune** (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- ha avuto in passato un'**infiammazione dei polmoni**;
- ha assunto un **medicinale per sopprimere il sistema immunitario**.

**Bambini e adolescenti**

Nivolumab BMS non deve essere somministrato ai bambini ed agli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

**Altri medicinali e Nivolumab BMS**

**Prima che le venga somministrato Nivolumab BMS, informi il medico** se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che sopprime il sistema immunitario, come i corticosteroidi, poichè questi medicinali possono interferire con l'effetto di Nivolumab BMS. Tuttavia, una volta che è stato trattato con Nivolumab BMS, il medico potrebbe darle dei corticosteroidi per ridurre ogni possibile effetto indesiderato che potrebbe avere durante il trattamento e questo non avrà impatto sull'effetto del medicinale.

**Informi il medico** se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. **Non prenda nessun altro medicinale** durante il trattamento senza aver parlato prima con il medico.

**Gravidanza e allattamento**

**Informi il medico** se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

**Non utilizzi Nivolumab BMS se è in corso una gravidanza** a meno che il medico lo raccomandi in modo specifico. Gli effetti di Nivolumab BMS nelle donne in gravidanza non sono noti ma è possibile che il principio attivo nivolumab provochi danni al nascituro.

- Se è una donna in età fertile che potrebbe iniziare una gravidanza, deve usare un **metodo contraccettivo efficace** durante il trattamento con Nivolumab BMS e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di Nivolumab BMS.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Nivolumab BMS, **informi il medico**.

Non è noto se nivolumab passi nel latte materno. Un rischio per il lattante non può essere escluso. **Chieda al medico** se può allattare con latte materno durante o dopo il trattamento con Nivolumab BMS.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che nivolumab influisca negativamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia, usi cautela quando svolge queste attività finché non è sicuro che nivolumab non abbia su di lei effetti negativi.

#### **Nivolumab BMS contiene sodio**

Se segue una dieta iposodica (una dieta povera di sale), **informi il medico** prima della somministrazione di Nivolumab BMS. Il medicinale contiene 2,5 mg di sodio per mL di concentrato.

Troverà queste informazioni anche nella Scheda di Allerta per il Paziente che le sarà consegnata dal medico. È importante che lei porti con sé questa Scheda di Allerta e che la mostri al suo partner o a chi si prende cura di lei.

### **3. Come usare Nivolumab BMS**

#### **Quanto Nivolumab BMS viene somministrato**

La quantità di Nivolumab BMS che le sarà somministrata sarà calcolata in base al peso corporeo. La dose raccomandata è 3 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo.

A seconda della dose, la quantità appropriata di Nivolumab BMS sarà diluita, prima dell'uso, con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per ottenere la dose richiesta può essere necessario più di un flaconcino di Nivolumab BMS.

#### **Come viene somministrato Nivolumab BMS**

Nivolumab BMS le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

Nivolumab BMS sarà somministrato per infusione (iniezione goccia a goccia) in vena (per via endovenosa) per un periodo di 60 minuti, ogni 2 settimane. Il medico continuerà a somministrarle Nivolumab BMS finché lei ne trarrà beneficio o fino a quando il trattamento non sarà più tollerato.

#### **Se salta una somministrazione di Nivolumab BMS**

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti stabiliti per la somministrazione di Nivolumab BMS. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la somministrazione successiva.

#### **Se interrompe il trattamento con Nivolumab BMS**

L'interruzione del trattamento potrebbe interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con Nivolumab BMS prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento o sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico discuterà con lei questi effetti e le spiegherà i rischi ed i benefici del trattamento.

**Tenga presenti gli importanti sintomi di infiammazione.** Nivolumab BMS agisce sul sistema immunitario e può causare infiammazione in alcune parti dell'organismo. L'infiammazione può causare gravi danni all'organismo ed alcune condizioni infiammatorie possono mettere in pericolo la vita e richiedere un trattamento o l'interruzione di nivolumab.

Negli studi clinici con nivolumab sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati:

**Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- Diminuzione dell'appetito
- Nausea
- Sensazione di stanchezza o di debolezza

**Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)**

- Ipofunzionalità della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso
- Infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, sensazione di formicolio o dolore bruciante alle braccia ed alle gambe, mal di testa, capogiri
- Infiammazione dei polmoni (polmonite), caratterizzata da attacchi di tosse e difficoltà nel respirare, respiro corto (dispnea), tosse
- Diarrea (feci acquose, molli o soffici), ulcere della bocca e febbre labiale (stomatite), vomito, dolore di stomaco, stipsi, secchezza della bocca
- Eruzione cutanea, prurito
- Dolore ai muscoli, alle ossa ed alle articolazioni
- Febbre, edema (gonfiore)

**Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)**

- Bronchiti, infezioni del tratto respiratorio superiore
- Una malattia che causa l'infiammazione o l'ingrossamento di un linfonodo (linfadenite di Kikuchi)
- Reazione allergica, reazioni correlate alla somministrazione del medicinale
- Ghiandole surrenali che non lavorano in maniera appropriata, infiammazione della tiroide
- Una condizione nella quale i muscoli diventano deboli e si stancano con facilità (sindrome miastenica), danno ai nervi in diverse parti del corpo che può diminuire la sensibilità o compromettere il movimento
- Battito cardiaco accelerato
- Infiammazione dei vasi sanguigni
- Liquido nei polmoni
- Infiammazione dell'intestino (colite), ulcere del piccolo intestino
- Orticaria (pruriginosa, eruzione urticante)
- Infiammazione dei muscoli che può portare dolore o rigidità
- Malattia renale, insufficienza renale

**Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

**Alterazioni dei risultati degli esami**

Nivolumab BMS può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- Riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)
- Anomalie dei test di funzionalità del fegato (aumento degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi o fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli di bilirubina nel sangue)
- Anomalie dei test di funzionalità renale (aumento della creatinina nel sangue)
- Livelli anomali nel sangue di calcio, potassio, magnesio o sodio
- Livelli aumentati dell'enzima che decompone i grassi e dell'enzima che decompone l'amido.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico**. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di**

segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Nivolumab BMS

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Nivolumab BMS

- Il principio attivo è nivolumab.  
Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino contiene 40 mg (in 4 mL) o 100 mg (in 10 mL) di nivolumab.
- Gli altri componenti sono: sodio citrato diidrato, sodio cloruro (vedere il paragrafo 2 "Nivolumab BMS contiene sodio"), mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, sodio idrossido, acido cloridrico ed acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Nivolumab BMS e contenuto della confezione

Nivolumab BMS concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è un liquido di aspetto da trasparente ad opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere poche particelle leggere.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino da 4 mL o 1 flaconcino da 10 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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**

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

**Norge**

Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:****Preparazione e somministrazione di Nivolumab BMS**

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

**Calcolo della dose**

La **dose prescritta** per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di Nivolumab BMS concentrato.

- **Dose totale di nivolumab** in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- **Volume di Nivolumab BMS concentrato** per preparare la dose (mL) = dose totale in mg, diviso 10 (il dosaggio di Nivolumab BMS concentrato è 10 mg/mL).

**Preparazione della soluzione per infusione**

**Avere cura di adottare una tecnica asettica** durante la preparazione della soluzione per infusione. La soluzione per infusione deve essere preparata sotto una cappa a flusso laminare o in una cabina di sicurezza, adottando le consuete precauzioni per una manipolazione sicura delle sostanze da somministrare per via endovenosa.

Nivolumab BMS può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- **senza diluizione**, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione endovenosa utilizzando un'apposita siringa sterile;
- o
- **dopo diluizione** a concentrazioni fino ad un minimo di 1 mg/mL. La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 10 mg/mL. Per diluire il concentrato di Nivolumab BMS è possibile utilizzare:
  - una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); o
  - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

**FASE 1**

- Ispezionare visivamente Nivolumab BMS concentrato per rilevare l'eventuale cambiamento di colore o presenza di particelle. Non agitare il flaconcino. Nivolumab BMS concentrato è un liquido di aspetto da trasparente ad opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere poche particelle leggere.
- Prelevare il volume richiesto di Nivolumab BMS concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

## FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in contenitore per infusione endovenosa (PVC o poliolefina).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare delicatamente la soluzione per infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

### Somministrazione

La soluzione per infusione di Nivolumab BMS non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare Nivolumab BMS **per via endovenosa in un periodo di 60 minuti**.

La soluzione per infusione di Nivolumab BMS non deve essere somministrata nella stessa linea endovenosa in concomitanza ad altre sostanze. Per l'infusione, utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di Nivolumab BMS è compatibile con:

- contenitori in PVC
- contenitori in poliolefina
- flaconi in vetro
- set per infusione in PVC
- filtri in linea con membrane in polietersulfone con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Dopo la somministrazione della dose di nivolumab, lavare la linea di infusione con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

### Condizioni di conservazione e periodo di validità

#### Flaconcino chiuso

Nivolumab BMS deve essere **conservato in frigorifero** (2°C-8°C). I flaconcini devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Nivolumab BMS non deve essere congelato.

Non utilizzare Nivolumab BMS dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

#### Infusione di Nivolumab BMS

L'infusione di Nivolumab BMS deve essere completata entro 24 ore dalla preparazione. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione può essere conservata in frigorifero (2°C-8°C) e protetta dalla luce fino a 24 ore [per un massimo di 4 ore delle 24 ore totali, può essere conservata a temperatura ambiente (20°C-25°C) e alle normali condizioni di luce ambientale]. Altri tempi e condizioni di conservazione del prodotto in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### Smaltimento

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.