

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nivolumab BMS 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL konċentrat fih 10 mg nivolumab.

Kunjett tal-4 mL fih 40 mg nivolumab.

Kunjett tal-10 mL fih 100 mg nivolumab.

Nivolumab huwa prodott fiċ-ċelloli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż b'teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull mL tal-konċentrat fih 0.1 mmol (jew 2.5 mg) sodju.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa isfar mitfi li jista' jkun fih ftit frak ħfief. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.0 u osmolalità ta' madwar 340 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nivolumab BMS huwa indikat għall-kura ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) u li jkun lokalment avanzat jew metastatiku wara kimoterapija minn qabel fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura trid timbda u tiġi ssorveljata minn tobbja b'esperjenza fil-kura tal-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Nivolumab BMS hija ta' 3 mg/kg mogħtija ġol-vina għal 60 minuta kull għimiegun. Il-kura għandha titkompla diment li jkun osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-kura ma tibqax ittollerata mill-pazjent.

Mhuwiex irrakkomandat li tizzied jew titnaqqas id-doża. Ittardjar jew waqfien tad-doża jista' jkun meħtieġ fuq il-bażi tas-sikurezza u t-tollerabilità individwali. Linji gwida għal twaqqif permanenti jew interruzzjoni tad-doži huma deskritti f'Tabella 1. Linji gwida dettaljati għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Tabella 1: Modifiki rrakkomandati tal-kura ghal Nivolumab BMS

Reazzjoni avversa relatata mas-sistema immunitarja	Severità	Modifika tal-kura
Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja	Pulmonite ta' Grad 2	Waqf Nivolumab BMS sakemm jitolqu s-sintomi, jittiebu l-abnormalitajiet radjografici u jitlesta l-ġestjoni bil-kortikosteroidi
	Pulmonite ta' Grad 3 jew 4	Waqf Nivolumab BMS b'mod permanenti
Kolite relatata mas-sistema immunitarja	Dijarea jew kolite ta' Grad 2 jew 3	Interrompi Nivolumab BMS sakemm jitolqu s-sintomi u jitlesta l-kontroll akut bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	Dijarea jew kolite ta' Grad 4	Waqf għal kollox Nivolumab BMS
Epatite relatata mas-sistema immunitarja	Elevazzjoni ta' Grad 2 fl-aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), jew il-bilirubina totali	Interrompi Nivolumab BMS sakemm il-valuri tal-laboratorju jirritornaw għal-linja bażi u jitlesta l-kontroll akut bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	Elevazzjoni ta' Grad 3 jew 4 fl-AST, ALT, jew il-bilirubina totali	Waqf Nivolumab BMS b'mod permanenti
Nefrite relatata mal-immunità u disfunzjoni tal-kliwi	Elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 2 jew 3	Interrompi Nivolumab BMS sakemm il-kreatinina tirritorna għal-linja bażi u jitlesta l-kontroll akut bil-kortikosteroidi
	Elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 4	Waqf Nivolumab BMS b'mod permanenti
Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja	Endokrinopatiji simptomatiċi (inkluz ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, ipofiziċi, insufficjenza adrenali u dijabete)	Interrompi Nivolumab BMS sakemm is-sintomi jgħibu u sakemm il-ġestjoni bil-kortikosteroidi (jekk meħtieġa għal sintomi ta' infjammazzjoni akuta) tkun tlestiet. Nivolumab BMS għandu jkompli fil-preżenza ta' terapija ^a ta' sostituzzjoni tal-ormoni diment li ebda sintomu ma jkun preżenti
Raxx relatat mal-immunità	Raxx ta' Grad 3	Waqf id-doża sakemm is-sintomi jgħaddu u l-immaniggar bil-kortikosteroidi jkun komplut
	Raxx ta' Grad 4	Waqf Nivolumab BMS b'mod permanenti

Nota: Il-gradji tat-tossicità huma konformi man-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [Kriterji tat-Terminologija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer] Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Rakkomandazzjoni għall-użu ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni hi pprovduta f'sezzjoni 4.4.

Nivolumab BMS għandu jitwaqqaf għal kollox wkoll għal reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja ta' Grad 2 jew 3 li jippersistu minkejja modifiki fil-kura (ara sezzjoni 4.4) jew jekk ma tkunx tista' titnaqqas id-doża ta' kortikosteroidi għal 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum.

Pazjenti kkurati b'Nivolumab BMS għandhom jingħataw il-kard ta' twissija għall-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' Nivolumab BMS (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nivolumab BMS fi tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Anzjani

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Dejta minn pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar hi limitata wisq biex wiehed jasal għal konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

Fuq il-bażi tar-riżultati farmakokinetiċi (*pharmacokinetic*, PK) tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Dejta minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija limitata wisq sabiex jittiehdu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Fuq il-bażi tar-riżultati PK tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjoni 5.2). Dejta minn pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet għal dawn il-popolazzjonijiet. Nivolumab BMS irid jingħata bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali $> 1.5 \times$ sa $3 \times$ il-limitu superjuri tan-normal [ULN] u kwalunkwe AST) jew sever (bilirubina totali $> 3 \times$ ULN u kwalunkwe AST).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nivolumab BMS għandu jingħata biss ġol-vina. Għandu jingħata bħala infużjoni tul perijodu ta' 60 minuta. L-infużjoni trid tingħata permezz ta' filtru fil-pajp, sterili, u li mhux tal-ħġieg li ftiit li xejn jillega l-proteini b'pori ta' daqs minn 0.2 sa 1.2 μm .

Nivolumab BMS ma jistax jingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Id-doża totali mehtieġa ta' Nivolumab BMS tista' tiġi infuża direttament bħala soluzzjoni ta' 10 mg/mL jew tista' tiġi dilwita bħala 1 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukozju.

Għal istruzzjonijiet dwar il-ġestjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Nivolumab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati kontinwament (mill-inqas sa 5 xhur wara l-aħħar doża) peress li b'nivolumab tista' ssehh reazzjoni avversa fi kwalunkwe hin matul jew wara li titwaqqaf it-terapija b'nivolumab.

Għal reazzjonijiet avversi ssuspettati relatati mal-immunità, għandha titwettag evalwazzjoni adegwata biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawżi oħrajn. Ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni avversa, nivolumab għandu jitwaqqaf u jingħataw il-kortikosteroidi. Jekk tintuża l-immunosuppressjoni b'kortikosteroidi sabiex tiġi kkurata reazzjoni avversa, malli jidher titjib għandu jinbeda tnaqqis gradwali tad-doża mifrux fuq minimu ta' xahar. Tnaqqis mgħaġġel wisq tad-doża jista' jwassal għal aggravar tar-reazzjoni avversa. Jekk minkejja l-użu tal-kortikosteroidi jkun hemm aggravar jew ma jsir ebda titjib, għandha tizzied terapija immunosuppressiva mhux bil-kortikosteroidi. Nivolumab ma għandux jitkompla meta l-pazjent ikun għadu qed jingħata dozi immunosuppressivi ta' kortikosteroidi jew terapija immunosuppressiva oħra. Għandhom jintużaw antibijotiċi profilattiċi sabiex jiġu evitati infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti li jkunu qed jingħataw terapija immunosuppressiva.

Nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa severa relatata mal-immunità li ssehh mill-ġdid u għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità li tkun ta' theddida għall-ħajja.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

Bil-kura b'nivolumab giet osservata pulmonite severa jew marda interstizjali severa tal-pulmun, li jinkludu każi fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite bħal bidliet radjografici (eż. opaċitajiet fokali tal-"ground glass", filtrati irregolari), dispnea, u nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji infettivi u etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal pulmonite ta' Grad 3 jew 4, nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b'doża ekwivalenti għal 2 sa 4 mg/kg/jum ta' methylprednisolone.

Għal pulmonite (sintomatika) tal-Grad 2, nivolumab għandu jitwaqqaf u l-kortikosteroidi għandhom jibdew b'doża ta' 1 mg/kg/kuljum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jitkompla wara twaqqif ftit ftit ta' kortikosteroidi. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibdew jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 2 sa 4 mg/kg/kuljum ekwivalenti ta' methylprednisolone u nivolumab għandu jitwaqqaf għal kollox.

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

Dijarea jew kolite severa ġew osservati b'kura b'nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal dijarea u għal sintomi addizzjonali ta' kolite, bħal uġigh ta' zaqq u mukus jew demm fl-ippurgar. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji infettivi u etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal dijarea jew kolite tal-Grad 4, nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jinbdew kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Għal dijarea jew kolite tal-Grad 3, nivolumab għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jerġa' jinbeda wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment. Jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-kortikosteroidi, nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Għal dijarea jew kolite tal-Grad 2, nivolumab għandu jitwaqqaf. Dijarea jew kolite persistenti għanda tiġi ġestita b'kortikosteroidi f'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jerġa' jinbeda wara li d-doża tal-kortikosteroidi tiġi mnaqqsa gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Jekk ikun hemm deterjorament, jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroidi għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone u nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Epatite relatata mas-sistema immuni

Ġiet osservata epatite severa b'kura b'nivolumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi u sinjali ta' epatite bħal zieda fil-transaminasi u fil-bilirubina totali. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji infettivi u etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal transaminasi tal-Grad 3 jew 4 jew zieda fil-bilirubina totali, nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jinbdew kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Għal transaminasi tal-Grad 2 jew zieda fil-bilirubina totali, nivolumab għandu jitwaqqaf. Żidiet persistenti f'dawn il-valuri tal-laboratorju għandhom jiġu ġestiti bil-kortikosteroidi f'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jerġa' jinbeda wara li d-doża tal-kortikosteroidi tiġi mnaqqsa gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-

kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroid għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone u nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Nefrite jew disfunzjoni renali relatata mas-sistema immuni

Giet osservata nefrite severa jew disfunzjoni renali b'kura b'nivolumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' nefrite u disfunzjoni renali. Hafna mill-pazjenti jipprezentaw b'żidiet asintomatiċi fil-kreatinina fis-serum. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal elevazzjoni tal-kreatinina fis-serum ta' Grad 4, nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandhom jimbdeu il-kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Għal elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 2 jew 3 fis-serum, nivolumab għandu jiġi interrott u għandhom jimbdeu il-kortikosteroidi b'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone. Malli jidher titjib, nivolumab għandu jitkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jsehh ebda titjib minkejja li jimbdeu il-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroidi għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone u nivolumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni

Gew osservati endokrinopatiji, li jinkludu ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, insuffiċjenza adrenali severa ipofizite, dijabete mellitus, u ketoacidożi diabetika b'kura b'nivolumab.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' endokrinopatiji u għal tibdil fil-funzjoni tat-tirojde (fil-bidu tal-kura, perjodikament matul il-kura, u kif indikat ibbażat fuq evalwazzjoni klinika). Il-pazjenti jista' jkollhom gheja, uġiġh ta' ras, tibdil fl-istat mentali, uġiġh addominali, ippurgar mhux tas-soltu, u pressjoni baxxa, jew sintomi mhux speċifiċi li jistgħu jkunu jixbhu kawżi oħrajn bħal metastasi fil-moħħ jew mard sottostanti. Hlief jekk tkun giet identifikata etjoloġija oħra, sinjali jew sintomi ta' endokrinopatiji, għandhom jiġu kkunsidrati bħala relatati mal-immunità.

Għal ipotiroidiżmu sintomatiku, nivolumab għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde skont kif ikun mehtieg. Għal ipertiroidiżmu sintomatiku, nivolumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda methimazole kif mehtieg. Jekk ikun hemm suspett ta' infjammazzjoni akuta tat-tirojde għandu jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jerġa jinbeda wara li d-doża tal-kortikosteroidi tiġi mnaqqsa gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojde għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, nivolumab għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni fiżjoloġika tal-kortikosteroidi skont kif ikun mehtieg. Il-monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli tal-ormoni għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-kortikosteroidi.

Għal ipofizite sintomatika, nivolumab għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni skont il-htieġa. Kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ekwivalenti ta' methylprednisolone għandhom jiġu kkunsidrati wkoll jekk tiġi ssuspettata infjammazzjoni akuta tal-glandola pitwitarja. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jitkompla, wara t-twaqqif gradwali tal-kortikosteroidi, jekk ikun mehtieg. Il-monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli tal-ormoni għandu jkompli biex jiżgura li tiġi utilizzata sostituzzjoni xierqa tal-ormoni.

Għal dijabete sintomatika, nivolumab għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina skont il-htieġa. Il-monitoraġġ taz-zokkor fid-demm għandu jkompli biex jiżgura li tiġi utilizzata sostituzzjoni xierqa tal-insulina.

Raxx relatat mal-immunità

Raxx sever ġie osservat bil-kura b' nivolumab li jista' jkun relatat mal-immunità (ara sezzjoni 4.8). Nivolumab għandu jitwaqqaf għal raxx ta' Grad 3 u jitwaqqaf għal kollox għal raxx ta' Grad 4. Raxx sever għandu jiġi mmaniġġjat b' kortikosteroidi ta' doża għolja ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ekwivalenti ta' prednisone.

Għandha tintuża kawtela meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' nivolumab f' pazjent li fil-passat kellu reazzjoni tal-ġilda avversa severa jew ta' periklu għal haġja meta ngħata kura b' medicini oħrajn immunostimulanti kontra l-kanċer.

Reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immuni

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin relatati mal-immunità ġew irrappurtati f' inqas minn 1% tal-pazjenti kkurati b' nivolumab fi provi kliniċi dwar id-dożi u tipi ta' tumuri: pankreatite, uveite, demyelination, newropatija awtoimmuni (li tinkludi paresi tan-nerv tal-wiċċ u abducens tal-ghajn), is-sindromu ta' Guillain-Barré, ipopitwitarizmu, u sindrome mijasteniku.

Għal reazzjonijiet avversi ssuspettati li huma relatati mas-sistema immuni, għandha ssir evalwazzjoni adegwata biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija jew jiġu esklużi kawżi oħra. Abbazi tas-severità tar-reazzjoni avversa, nivolumab għandu jitwaqqaf u jingħataw kortikosteroidi. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jista' jerġa jinbada wara li d-doża tal-kortikosteroidi tiġi mnaqqsa gradwalment. Nivolumab għandu jitwaqqaf b' mod permanenti fil-każ ta' kwalunkwe reazzjoni avversa severa relatata mas-sistema immuni li terġa titfaċċa u għal kwalunkwe reazzjoni avversa ta' periklu għall-haġja relatata mas-sistema immuni.

Reazzjonijiet ta' infużjoni

Reazzjonijiet severi għall-infużjoni ġew irrappurtati fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjoni severa għall-infużjoni, l-infużjoni ta' nivolumab għandha titwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa. Pazjenti b' reazzjoni hafifa jew moderata għall-infużjoni jistgħu jingħataw nivolumab b' monitoraġġ mill-qrib.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b' punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , b' metastasi attivi fil-moħħ jew mard awtoimmuni, mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, u pazjenti li kienu qegħdin jirċievu immunosuppressanti sistemiċi qabel ma daħlu fl-istudju ġew esklużi mill-provi kliniċi ta' NSCLC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fl-assenza ta' dejta, nivolumab għandu jintuża b' kawtela f' dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Pazjenti b' dieta tas-sodju kkontrollata

Kull mL ta' dan il-prodott mediċinali fih 0.1 mmol (jew 2.5 mg) sodju. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta jiġu kkurati pazjenti b' dieta tas-sodju kkontrollata.

Kard ta' Twissija għall-Pazjent

Dawk it-tobba kollha li jordnaw Nivolumab BMS għandhom ikunu familjari mal-Infurmazzjoni għat-Tobba u mal-Linji Gwida għall-Għoti. Dak li jordna l-medicina għandu jiddiskuti r-riskji ta' kura b' Nivolumab BMS mal-pazjent. Il-pazjent sejjegħ jiġi pprovdut bil-Kard ta' Twissija għall-Pazjent ma' kull ricetta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Nivolumab huwa antikorp monoklonali uman minhabba li studji ta' interazzjoni farmakokinetika bħal dawn ma sarux. Peress li l-antikorpi monoklonali mhumex immetabolizzati minn enzimi taċ-ċitokroma P450 (CYP) jew enzimi oħrajn li jimmetabolizzaw il-medicini, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi minn prodotti mediċinali koamministrati oħrajn mhix antiċipata li jaffettwa l-farmakokinetika ta' nivolumab.

Forom ohra ta' interazzjoni

Immunosuppressjoni sistemika

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn fil-linja bażi, qabel ma jinbeda nivolumab, għandu jiġi evitat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika. Madankollu, kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara li jkun inbeda nivolumab għall-kura ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni. Ir-riżultati preliminari juru li immunosuppressjoni sistemika wara li tinbeda l-kura b' nivolumab ma jidhrix li tipprekludi r-rispons fuq nivolumab.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' nivolumab f'nisa tqal. Studji fl-animali urew effett tossiku fuq it-tossicità embrijofetali (ara sezzjoni 5.3). Huwa magħruf li l-IgG4 umana taqsa il-barriera tal-plaċenta u nivolumab huwa IgG4; għaldaqstant, nivolumab għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Nivolumab mhuwiex irrakkomandat matul it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva sakemm il-benefiċċju kliniku ma jisboqx ir-riskju potenzjali. Kontraċezzjoni effettiva għandha tintuża għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħhar doża ta' Nivolumab BMS.

Treddigh

Mhux magħruf jekk nivolumab jiġi eliminati mal-halib tas-sider. Minhabba li bosta prodotti mediċinali, inkluż antikorpi, jistgħu jiġu eliminati fil-halib tal-mara, riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b' nivolumab wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbiya u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma sarux studji li jevalwaw l-effett ta' nivolumab fuq il-fertilità. B'hekk, mhuwiex magħruf l-effett ta' nivolumab fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-baži tal-karatteristiċi farmakodinamici tiegħu, mhuwiex probabbli li nivolumab jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba r-reazzjonijiet avversi potenzjali bħal gheja (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jiġu mwissjin sabiex isuqu jew ihaddmu magni bil-galbu sakemm ikunu ċerti li nivolumab ma jaffettwahomx hażin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Nivolumab huwa assoċjat l-aktar ma' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità. Hafna minn dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiet terapija medika xierqa jew wara li twaqqaf nivolumab (ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht).

Fis-sett ta' dejta kondiviz ta' żewġ studji f'NSCLC skwamużi (CA209017 u CA209063), l-iktar reazzjonijiet avversi spissi ($\geq 10\%$ tal-pazjenti) kienu gheja (33%), tnaqqis fl-aptit (15%), u dardir (12%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu hfief għal moderati (Grad 1 jew 2).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett ta' dejta kondiviz (n=248) ta' CA209017 u CA209063 huma pprezentati fit-Tabella 2. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$). Fi hdan kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati fl-ordni ta' serjeta' dejjem tonqos.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'NSCLC skawmuži ikkurati b'nivolumab 3 mg/kg (CA209017 u CA209063)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Mhux komuni	bronkite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Mhux komuni	limfadenite nekrotika istjosistika (limfadenite Kikuchi)
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	reazzjoni anafilattika, sensittività eċċessiva, reazzjoni marbuta mal -infużjoni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	ipotajrojdiżmu
Mhux komuni	insuffiċjenza adrenali, tirojdite
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	nuqqas ta' aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	newropatija periferika, uġiħ ta' ras, sturdament
Mhux komuni	sindrome mijastenika, polinewropatija
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	takikardija
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	vaskulite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	pulmonite, dispnea, tqəqih
Mhux komuni	infiltazzjoni fil-pulmun
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	dardir
Komuni	dijarea, stomatite, rimettar, uġiħ fl -addome, stitikezza, ħalq xott
Mhux komuni	kolite, ulċera duodenali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	raxx, ħakk
Mhux komuni	urtikarja
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	uġiħ muskoskelettrali, ^a artralġja
Mhux komuni	polymyalgia rheumatica
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	nefrite tubulointerstizjali, indeboliment tal-kliwi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	gheja
Komuni	deni, edema
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna	żieda fl-AST, ^b żieda fl-ALT, ^b żieda fl-alkaline phosphatase, ^b żieda fil-krejinina, ^b tnaqqis fil-limfoċiti, ^b tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits, ^b tnaqqis fl-emoglobina, ^b iperkalcemija, ^b iporkalcemija, ^b iperkalemija, ^b ipokalimja, ^b ipomanjesimja, ^b iponatremja ^b
Komuni	żieda fil-bilirubin totali, ^b tnaqqis fl-ghadd assolut ta' newtrofili, ^b ipermagnesimja, ^b iponatremja ^b
Mhux komuni	Żieda fil-lipase, żieda fl-amylase

^a Uġiħ muskoluskelettrali huwa terminu kompost li jinkludi uġiħ fid-dahar, uġiħ fl-ghadam, uġiħ fis-sider muskoloskelettriku, skumdità muskoloskelettrali, mijalġja, uġiħ fl-ghonq, uġiħ fl-estremijiet, uġiħ fil-ġogi, uġiħ spinali.

^b Il-frekwenzi jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar minn linja bażi f'kejl tal-laboratorju. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula; anormalitajiet tal-laboratorju" iktar 'il quddiem.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dejta għar-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċewew 3 mg/kg f'żewġ studji NSCLC (CA209017 u CA209063, ara sezzjoni 5.1). Il-linji gwida tal-ġestjoni għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjoni 4.4.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' pulmonite, inkluż mard pulmonari intersitżjali, kienet ta' 5.2% (13/248). Każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 ġew irrapportati f'2.8% (7/248) u 1.6% (4/248) tal-pazjenti, rispettivament. Ebda każijiet ta' Grad 4 jew 5 ma ġew irrapportati f'dawn l-istudji. Fi studju ta' fażi 1 MDX1106-03, pulmonite, inkluż każ wiehed ta' Grad 4, ġew irrapportati fi 3/37 pazjent (8.1%) b'NSCLC li ngħataw nivolumab 3 mg/kg.

Iż-żmien medjan biex titfaċċa kien ta' 11.6 ġimghat (medda: 2.6–85.1). Hdx-il pazjent ingħataw kortikosteroidi b'doża għolja (tal-inqas 40 mg ta' ekwivalenti għall-prednisone) f'doża inizjali medjana ta' 1.1 mg/kg (medda: 0.5–4.0) għal tul medju totali ta' 4.3 ġimghat (medda: 0.6–13.1). Tmien pazjenti, inkluż 4 pazjenti b'każ ta' Grad 3 kellhom bżonn ta' twaqqif permanenti ta' nivolumab minhabba pnemonite. Riżoluzzjoni seħhet fit-13-il pazjent kollha b'żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 3.9 ġimghat (medda: 0.6–13.4).

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' dijarea jew kolite kienet ta' 9.3% (23/248). Każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 ġew irrapportati f'2% (5/248) u 1.6% (4/248) tal-pazjenti, rispettivament. Ebda każ ta' Grad 4 jew 5 ma ġie rrapportat f'dawn l-istudji.

Iż-żmien medjan għall-feġġa kien ta' 5.6 ġimghat (medda: 0.1–91.0). Tliet pazjenti, inklużi żewġ pazjenti b'każ ta' Grad 3, irċewew kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg ta' ekwivalenti għal prednisone) f'doża inizjali medjana ta' 0.6 mg/kg (medda: 0.4–1.3) għal tul ta' żmien medjan ta' 2.0 ġimghat (medda: 1.4–14.1). Pazjent wiehed kellu bżonn twaqqif permanenti ta' nivolumab minhabba dijarea ta' Grad 3. Riżoluzzjoni seħhet f'19-il pazjent (83%) b'żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 2.0 ġimghat (medda: 0.1–31.0).

Epatite relatata mas-sistema immuni

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' abnormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 1.2% (3/248). Każijiet ta' Grad 2 ġew irrapportati f'0.4% (1/248) tal-pazjenti. Ebda każ ta' Grad 3–5 ma ġie rrapportat f'dawn l-istudji.

Iż-żmien medjan għall-feġġa kien ta' 25.1 ġimghat (medda: 4.1–31.1). L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma ngħata kortikosteroidi b'doża għolja. Pazjent wiehed kellu bżonn ta' twaqqif permanenti ta' nivolumab minhabba zidiet ta' Grad 2 f'transaminases. Riżoluzzjoni seħhet f'2 pazjenti (67%) b'żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 4.1 ġimghat (medda: 2.9–22.3⁺); ⁺ jindika osservazzjoni ċċensurata.

Nefrite u disfunzjoni renali relatati mas-sistema immunitarja

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' nefrite jew ta' disfunzjoni renali kienet ta' 3.2% (8/248). Każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 ġew irrapportati f'1.2% (3/248) u 0.4% (1/248) tal-pazjenti, rispettivament. Ebda nefrite jew disfunzjoni renali ta' Grad 4 jew 5 ma ġiet irrapportata f'dawn l-istudji.

Iż-żmien medjan għall-feġġa kien ta' 10.5 ġimghat (medda: 2.1–27.0). Żewġ pazjenti, inkluż il-pazjent b'każ ta' Grad 3 (nefrite tubulointerstizjali), ingħataw kortikosteroidi b'doża għolja (tal-inqas 40 mg ta' ekwivalenti għall-prednisone) f'doża inizjali medjana ta' 0.8 mg/kg (medda: 0.5–1.2) għal tul medju ta' 5.3 ġimghat (medda: 0.9–9.7). Riżoluzzjoni seħhet f'5 pazjenti (71%), inkluż il-każ ta' Grad 3, b'żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 5.9 ġimghat (medda: 0.7–37.6⁺); ⁺ jindika osservazzjoni ċċensurata.

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' disturbi tat-tirojda, fosthom ipotirojdiżmu jew tirojdite, kienet ta' 4.4% (11/248). Każijiet ta' Grad 2 ġew irrapportati f'3.6% (9/248) tal-pazjenti. Ebda disturb tat-tirojda ta' Grad 3–5 ma ġie rrapportat. L-inċidenza ta' insuffiċjenza adrenali kienet ta' 0.4% (1/248; Grad 3). Ma kien hemm l-ebda rapporti ta' ipofizite, dijabete mellitus, jew ketoa ċidożi dijabetika f'dawn l-istudji.

Iż-żmien medjan għall-feġġa ta' dawn l-endokrinopatiji kien ta' 17.8 ġimghat (medda: 6.1–33.1). Tliet pazjenti, inkluż il-pazjent b'insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3, ingħataw kortikosteroidi b'doża għolja (tal-inqas 40 mg ta' ekwivalenti għall-prednisone) f'doża inizjali medjana ta' 1.1 mg/kg (medda: 0.5–1.3) għal 2.7 ġimghat (medda: 0.6–4.6). Il-każ ta' Grad 3 kellu bżonn ta' twaqqif permanenti ta' nivolumab. Riżoluzzjoni seħħet f'6 pazjenti (50%) b'żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 20.6 ġimghat (0.4–47.6⁺); ⁺ jindika osservazzjoni ċensurata.

Raxx relatat mal-immunità

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 12.1% (30/248). Każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 ġew irrapportati f'1.6% (4/248) u 0.8% (2/248) tal-pazjenti, rispettivament L-ebda raxx ta' Grad 4 jew 5 raxx ma ġie rrapportat f'dawn l-istudji.

Il-medjan taż-żmien għall-bidu kien ta' 8.1 ġimghat. 0.3–51.9). L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma ngħata kortikosteroidi ta' doża għolja. Żewġ pazjenti (1 b'raxx ta' Grad 2 u 1 b'raxx ta' Grad 3) kienu jehtieġu t-twaqqif permanenti ta' nivolumab. Il-fejqa seħħ f'24 pazjent (83%), li jinkludu 2 pazjenti b'każ ta' Grad 3, bi żmien medjan għall-fejqa ta' 5.7 ġimghat (medda: 0.1–46.9⁺); ⁺ jindika osservazzjoni ċensurata.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

F'CA209017 u CA209063, l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/għall-infużjoni kienet 1.6% (4/248). Reazzjoni anafilattika ta' Grad 3 u sensittività eċċessiva ta' Grad 4, kienu rrapportati f'pazjent wiehed, rispettivament; dawn iż-żewġ każijiet waslu għat-twaqqif u għaddew bil-kura.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

F'CA209017 u CA209063, is-sehem ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anomalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 13.2% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 9% għal iponatremja, 2.9% għal iperkalcemja u iperkalimja, 2.5% għal tnaqqis fl-emoglobina (Grad 3 kollha), 2.0% għal ipokalimja, 1.6% għal tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, 1.3% għal ipomagnesimja, 1.2% għal ipokalcimja, 0.8% għal zieda fil-bilirubin totali, u 0.4% għal zieda fl-AST, tnaqqis fil-plejtlets, ipermagnesimja, u ipernatremja. Ma kien hemm ebda aggravar għal Grad 3 jew 4 f'zieda fl-ALT, zieda fl-alkaline phosphatase, u zieda fil-creatinine.

Fi studju CA209017, iperkalcemja ġiet irrapportata b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' nivolumab (31/130, 24%) milli fil-grupp ta' docetaxel (9/124, 7%). Il-kawża eżatta mhijiex magħrufa. Għalkemm iperparatirojdiżmu ma ġiex irrapportat f'CA209017, iperparatirojdiżmu relatat mal-immunità jista' jitqies b'mod speċjali jekk ikun assoċjat ma' ipofosfatemja (irrapportata f'6 pazjenti iperkalcemiċi f'dan l-istudju).

Immunogeniċità

Bhal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal għal rispons immuni għal nivolumab. Mill-497 pazjent li ġew ikkurati b'nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn, u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 51 (10.3% tal-pazjenti) li rriżultaw pożittivi għal antikorpi kontra l-prodott li seħħew minhabba l-kura, permezz ta' assaġġ elettrokemiluminexxenti (ECL, electrochemiluminescent). 4 (0.8%) biss mill-pazjenti kienu pożittivi b'mod persistenti. Antikorpi newtralizzanti ġew osservati biss f'5 (1.0% tat-total) pazjenti li rriżultaw pożittivi għal antikorpi kontra l-prodott. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' farmakokinetika jew profil ta' tossiċità mibdula assoċjata mal-iżvilupp tal-antikorpi kontra l-prodott.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien hemm l-ebda każ ta' doża eċċessiva. fil-provi kliniċi.. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandha tinbeda l-kura sintomatika xierqa immedjatment.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali. Kodiċi ATC: L01XC17.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nivolumab huwa antikorp monoklonali tal-immunoglobulina umana G4 (IgG4) (HuMAb) li jehel ma' riċettur ta' mewt ipprogrammata-1 (PD-1) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu ma' PD-L1 u PD-L2. Ir-riċettur PD-1 huwa regolatur negattiv tal-attività taċ-ċelloli-T li ntweri li huwa involut fil-kontroll tar-risponsi immuni taċ-ċelloli-T. It-thaddim ta' PD-1 ma' ligandi PD-L1 u PD-L2 li huma espressi f' ċelluli li jkun fihom antigen u jistgħu jiġu espressi minn tumuri jew ċelloli ohrajn fil-mikroambjent tat-tumuri, jirriżulta f' inibizzjoni tal-proliferazzjoni taċ-ċelloli-T u s-sekrezzjoni taċ-ċitokina. Nivolumab isahħha ir-risponsi taċ-ċelloli-T, li jinkludu risponsi kontra t-tumur, permezz ta' imblokk ta' PD-1 li jehel ma' ligandi PD-L1 u PD-L2. F' mudelli tal-ġrieden singeneiċi, l-imblukkar tal-attività ta' PD-1 irriżulta fi tkabbir imnaqqas tat-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju ta' fażi 3 randomizzat vs. docetaxel (CA209017)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala aġent waħdieni għall-kura ta' NSCLC skwamuż metastatiku jew avvanzat ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, b'tikketta mikxufa, randomizzat (CA209017). L-istudju inkluda pazjenti (li għandhom 18-il sena jew iktar) li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara reġim wiehed preċedenti ta' kimoterapija bbażata fuq platinum doublet u punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ta' Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 jew 1. Il-pazjenti ġew irregiſtrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tagħhom. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, b'mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, jew b'metastasi fil-moħħ mhux ikkurata kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti kkurati għal metastasi fil-moħħ kienu eligibbli jekk mill-aspett newroloġiku reġġu lura għal-linja bażi tal-anqas ġimagħtejn qabel ma ġew irregiſtrati, u ma kinux fuq kortikosteroidi, jew kienu fuq doża stabbli jew li qiegħda titnaqqas ta' <10 mg ekwivalenti ta' prednisone kuljum.

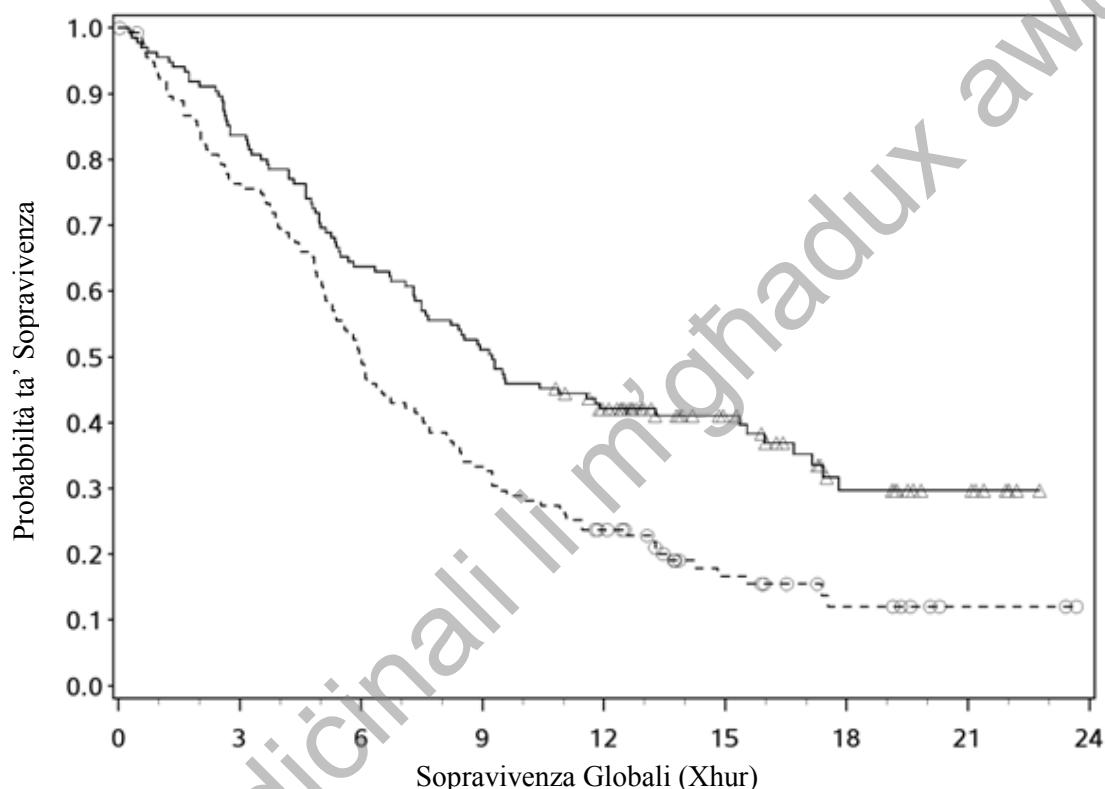
Total ta' 272 pazjenti ntgħazlu b'mod każwali sabiex jirċievu jew 3 mg/kg nivolumab (N = 135) mogħti għal 60 minuta kull ġimagħtejn jew docetaxel (n = 137) 75 mg/m² kull 3 ġimgħat. Il-kura tkomplet sakemm kien għadu jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-kura ma baqgħetx tiġi ttollerata. 9 ġimgħat wara r-randomizzazzjoni saru valutazzjonijiet tat-tumur, skont il-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), verżjoni 1.1, u komplew kull 6 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Il-miżura ewlenija tal-eżitu tal-effikaċja kienet is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-eżitu tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv ivvalutat mill-investigatur (ORR - *objective response rate*) u sopravivenza mingħajr progress (PFS - *progression-free survival*). Barra minn hekk, it-titjib fis-sintomi u l-istatus globali tas-saħħa kienu vvalutati permezz tal-medja tal-indiċi tal-piż tas-sintomi

tal-Puntegġ tas-Sintomi tal-Kanċer tal-Pulmun (LCSS – *Lung Cancer Symptom Score*) u l-Iskala Analoga Viżwali EQ-5D (EQ-VAS – *EQ-5D Visual Analogue Scale*), rispettivament.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 63 sena (medda: 39-85) b'44% li għandhom ≥ 65 sena u 11% li għandhom ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (93%) u rġiel (76%). Wieħed u tletin fil-mija kellhom marda progressiva rrapportata bħala l-aqwa rispons għar-reġim preċedenti l-aktar riċenti tagħhom u 45% irċevew nivolumab fi żmien 3 xhur minn meta lestew ir-reġim preċedenti l-aktar riċenti tagħhom. Il-puntegġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) fil-Linja Bażi kien 0 (24%) jew 1 (76%).

Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS qed jintwerew f'Figura 1.

Il-Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS (CA209017)



Għadd ta' Indivdwi f' Riskju

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 (avvenimenti: 86/135), medjan u 95% CI: 9.23 (7.33, 13.27)

-○- Docetaxel (avvenimenti: 113/137), medjan u 95% CI: 6.01 (5.13, 7.33)

Il-benefiċċju OS osservat intwera b'mod konsistenti fis-sottogruppi tal-pazjenti. Il-benefiċċju tas-sopravivenza ġie osservat irrispettivament minn jekk il-pazjenti kellhomx tumuri li kienu kklassifikati bħala PD-L1 negattivi jew PD-L1 pożittivi (cut off għall-espressjoni tal-membrana tat-tumur ta' 1%, 5% jew 10%). Madankollu, ir-rwol ta' dan il-bijomarkatur (espressjoni PD-L1) ma gietx spjegata b'mod sħiħ.

L-istudju CA209017 inkluda numru limitat ta' pazjenti ≥ 75 sena (11 fil-grupp ta' nivolumab u 18 fil-grupp ta' docetaxel). Nivolumab wera, numerikament, effett inqas fuq l-OS (HR 1.85; 95% CI: 0.76, 4.51), PFS (HR=1.76; 95%-CI: 0.77, 4.05) u l-ORR (9.1% vs 16.7%). Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun, ma tista' tinstilet ebda konklużjoni definittiva minn dawn id-dejta.

Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 3.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Sopravivenza totali		
Avvenimenti	86 (63.7)	113 (82.5)
Proporzjon ta' periklu 96.85% CI valur-p		0.59 (0.43, 0.81) 0.0002
Medjan (95% CI) xhur	9.23 (7.33, 13.27)	6.01 (5.13, 7.33)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	42.1 (33.7, 50.3)	23.7 (16.9, 31.1)
Rispons oġġettiv ikkonfermat		
(95% CI)	27 (20.0%) (13.6, 27.7)	12 (8.8%) (4.6, 14.8)
Proporzjon tal-probabbiltà (95% CI) valur-p		2.64 (1.27, 5.49) 0.0083
Rispons komplet (CR - <i>complete response</i>)	1 (0.7%)	0
Rispons parzjali (PR - <i>partial response</i>)	26 (19.3%)	12 (8.8%)
Marda stabbli (SD - <i>stable disease</i>)	39 (28.9%)	47 (34.3%)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	Ma ntlahaqx (2.9 - 20.5 ⁺)	8.4 (1.4 ⁺ - 15.2 ⁺)
Żmien medjan għar-rispons		
Xhur (medda)	2.2 (1.6 - 11.8)	2.1 (1.8 - 9.5)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Avvenimenti	105 (77.8)	122 (89.1)
Proporzjon ta' periklu 95% CI valur-p		0.62 (0.47, 0.81) < 0.0004
Medjan (95% CI) (xhur)	3.48 (2.14, 4.86)	2.83 (2.10, 3.52)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	20.8 (14.0, 28.4)	6.4 (2.9, 11.8)

Ir-rata ta' titjib fis-sintomi relatati mal-marda, kif imkejla mil-LCSS, kienet simili bejn il-grupp ta' nivolumab (18.5%) u l-grupp ta' docetaxel (21.2%). L-EQ-VAS medju żdied maż-żmien għaż-żewġ gruppi ta' kura, li jindika stat ta' saħħa globali aħjar għal pazjenti li baqgħu fuq il-kura.

Studju ta' fażi 2 b'fergħa wahda (CA209063)

Studju CA209063 kien studju b'fergħa wahda, open-label li sar fuq 117-il pazjent b'NSCLC skwamuż lokalment avanzat jew metastatiku wara żewġ linji ta' terapija jew aktar; inkella ġew applikati kriterji ta' inkluzjoni simili għal dawg tal-istudju CA209017. Nivolumab 3 mg/kg wera rata ta' rispons ġenerali ta' 14.5% (95% CI: 8.7-22.2%), OS medjan ta' 8.21 xhur (95% CI: 6.05-10.9 xhur), u PFS medjana ta' 1.87 xhur (95% CI 1.77-3.15 xhur). Il-PFS tkejjel b'RECIST verżjoni 1.1. Ir-rata ta' sopravivenza ta' sena stmata kienet 41%.

Sigurtà u effikaċja f'pazjenti anzjani

L-ebda differenzi ġenerali fis-sigurtà u l-effikaċja ma kienu osservati bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena). Tagħrif minn pazjenti ta' 75 sena jew aktar huwa limitat wisq biex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' nivolumab f' wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' tumuri solidi malinni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' nivolumab hija lineari fil-medda tad-doża ta' 0.1 sa 10 mg/kg. It-tneħħija ġeometrika medja (geometric mean clearance [CL]) u l-half-life terminali, u esponiment medju fl-istat fiss ta' 3 mg/kg kull ġimagħtejn ta' nivolumab kienu 9.5 mL/h, 26.7 jum u 75.3 µg/mL, rispettivament, fuq il-bażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni.

Is-CL ta' nivolumab żdied iktar ma żdied il-piż tal-ġisem. Dożaġġ normalizzat għall-piż tal-ġisem ipprođu konċentrazzjoni minima fi stat fissi tul medda wiesgħa ta' piżijiet tal-ġisem (34-162 kg).

Il-passaġġ metaboliku ta' nivolumab ma ġiex ikkaratterizzat. Nivolumab huwa mistenni jiġi degradat f' peptidi żgħar u aċidi aminiċi permezz ta' passaġġi kataboliċi bl-istess mod bħal IgG endoġena.

Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi PK tal-popolazzjoni ma ssuġġeriet ebda differenza fis-CL ta' nivolumab fuq il-bażi ta' età, sess, razza, tip ta' tumor, daqs tat-tumor, u indeboliment tal-fwied. Għalkemm l-istat tal-ECOG, ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (*glomerular filtration rate*, GFR) tal-linja bażi, albumina, piż tal-ġisem, u indeboliment tal-fwied hafif kellu effett fuq nivolumab CL, l-effett ma kienx klinikament sinifikanti.

Indeboliment renali

L-effett tal-indeboliment tal-kliwi fuq is-CL ta' nivolumab ġie evalwat f' pazjenti b' indeboliment tal-kliwi hafif ($GFR < 90$ u ≥ 60 mL/min/1.73 m²; n = 379), moderat ($GFR < 60$ u ≥ 30 mL/min/1.73 m²; n = 179), jew sever ($GFR < 30$ u ≥ 15 mL/min/1.73 m²; n = 2) meta mqabblin ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliwi ($GFR \geq 90$ mL/min/1.73 m²; n = 342) fl-analiżijiet PK tal-popolazzjoni. Ma nstabet ebda differenza klinikament importanti fis-CL ta' nivolumab bejn pazjenti b' indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat u pazjenti b' funzjoni normali tal-kliwi. Dejta minn pazjenti b' indeboliment sever tal-kliwi hi limitata wisq biex wiehed jasal għal konklużjonijiet fuq din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq is-CL ta' nivolumab ġie evalwat f' pazjenti b' indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta' $1.0 \times$ sa $1.5 \times$ ULN jew AST > ULN kif iddefinit bl-użu tal-kriterji ta' disfunzjoni tal-fwied minn National Cancer Institute; n = 92) meta mqabblin ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-fwied (bilirubina totali u AST $\leq$ ULN; n = 804) fl-analiżijiet PK tal-popolazzjoni. Ma nstabet ebda differenza klinikament importanti fis-CL ta' nivolumab bejn pazjenti b' indeboliment hafif tal-fwied u funzjoni normali tal-fwied. Nivolumab ma ġiex studjat f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali > $1.5 \times$ sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) jew sever (bilirubina totali > $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Imblokk ta' sinjalar tal-PD-L1 intwera f' mudelli murini ta' tqala li jtellef it-tolleranza għall-fetu u li jzid it-telf tal-fetu. L-effetti ta' nivolumab fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fix-xadini ġew evalwati wara li nġataw nivolumab darbtejn fil-ġimgha malli feġġet l-organogenezi fl-ewwel trimestru sal-hlas, b' livelli ta' esponiment ta' 8 jew 35 darba oghla minn daww osservati bid-doża klinika ta' 3 mg/kg ta' nivolumab (fuq il-bażi tal-AUC). Kien hemm żieda dipendenti fuq id-doża fit-telf ta' feti u żieda fil-mortalità tal-ulied li tibda fit-tielet trimestru.

L-ulied li fadal tan-nisa kkurati b' nivolumab baqghu jghixu sat-terminazzjoni skedata, minghajr ebda sinjal kliniku, alterazzjoni fl-iżvilupp normali, effetti fuq il-piż tal-organi, jew bidla grossa u mikroskopika fil-patoloġija marbutin mal-kura. Ir-rizultati għall-indicijiet tat-tkabbir, kif ukoll il-parametri tal-patoloġija teratoġenika, tan-newroloġija marbuta mal-imġiba, immunoloġika u klinika matul il-perijodu ta' 6 xhur wara t-twelid kienu paragonabbli mal-grupp tal-kontroll. Madankollu, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, l-espożizzjoni fetali għal nivolumab tista' żżid ir-riskju li jiġu żviluppati disturbi relatati mas-sistema immuni jew li jinbidlu r-risponsi immunitarji normali u disturbi relatati mas-sistema immuni ġew irrapportati fi grieden żgħar b'PD-1.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b' nivolumab.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate dihydrate
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Nivolumab BMS ma għandux jiġi infuż fl-istess hin fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh
Sentejn.

Wara li jinfetah

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba jinfetah, il-prodott mediċinali għandu jiġi infuż jew dilwit u għandu jiġi infuż minnufih.

Wara li tithejja l-infużjoni

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma tintużax minnufih, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' Nivolumab BMS intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C protett mid-dawl u sa massimu ta' 4 sigħat f'temperatura ta' 20°C-25°C u dawl tal-kamra (dan il-perijodu ta' 4 sigħat mit-total ta' 24 siegħa għandu jkun jinkludi fih il-perijodu tal-ghoti tal-prodott).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi friġġ (2°C–8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-preparazzjoni tal-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

4 mL konċentrat f'kunjett tal-10 mL (hġieġ tat-Tip I) b'tapp (lasktu tal-butyl miksi) u sigill blu skur li jinqala' mis-seba' (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

10 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-10mL (hġieġ tat-Tip I) b'tapp (lastku tal-butyl miksi) u sigill griż li jinqala' bis-seba' (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

It-tnejn għandha ssir minn persunal imħarreġ skont ir-regoli tal-prattika tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsi.

Preparazzjoni u amministrazzjoni

Kalkolu tad-doża

Id-doża ordnata għall-pazjent tingħata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża ordnata, ikkalkola d-doża shiha li trid tingħata. Jista' jkun hemm bżonn ta' iktar minn kunjett wiehed ta' konċentrat ta' Nivolumab BMS sabiex tingħata d-doża shiha lill-pazjent.

- d-doża totali ta' nivolumab f' mg = il-piż tal-pazjent f' kg × id-doża ordnata f' mg/kg.
- Il-volum tal-konċentrat ta' Nivolumab BMS biex tithejja d-doża (mL) = id-doża totali f' mg, diviża b' 10 (is-saħħa tal-konċentrat ta' Nivolumab BMS hija ta' 10 mg/mL).

Hejji l-infużjoni

Aghmel ċert/a li tiżgura ġestjoni asettika meta tkun qed thejji l-infużjoni. L-infużjoni għandha tithejja f'kabinett bi fluss laminari jew f'kabinett tas-sigurta bl-użu tal-prekawzjonijiet standard għall-immaniġġar sikur ta' sustanzi li jingħataw ġol-vina.

Nivolumab BMS jista' jintuża għall-ġhoti ġol-vina:

- mingħajr dilwizzjoni, wara trasferiment f' kontenitur tal-infużjoni bl-użu ta' siringa sterili xierqa; jew
- wara dilwizzjoni f' konċentrazzjonijiet li jinżlu sa 1 mg/mL. Il-konċentrazzjoni tal-infużjoni finali għandha tvarja bejn 1 u 10 mg/mL. Il-konċentrat ta' Nivolumab BMS jista' jiġi dilwit b':
 - sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni; jew
 - 50 mg/mL (5%) soluzzjoni tal-glukożju għal injezzjoni.

STADJU 1

- Spezzjona l-konċentrat ta' Nivolumab BMS għal frak jew sfumar tal-kulur. Thawwadx il-kunjett. Il-konċentrat ta' Nivolumab BMS huwa likwidu trasparenti sa opalxenti, bla kulur sa isfar mitfi li jista' jkun fi frak ftit frak ħfief.
- Iġbed il-volum mehtieġ tal-konċentrat ta' Nivolumab BMS billi tuża siringa sterili xierqa.

STADJU 2

- Ittrasferixxi l-konċentrat fi flixkun tal-hġieġ evakwat u sterili jew f' kontenitur intravenuż (PVC jew poliolefina).
- Jekk applikabbli, halltu mal-volum mehtieġ ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju. Hawwad l-infużjoni bil-galbu b' rotazzjoni manwali. Thawdux.

L ġhoti

L-infużjoni ta' Nivolumab BMS ma tistax tingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Aghti l-infużjoni ta' Nivolumab BMS ġol-vina fuq 60 minuta.

L-infużjoni ta' Nivolumab BMS ma għandhiex tiġi infuża fl-istess hin fl-istess linja tal-vina ma' sustanzi oħrajn. Uża linja ta' infużjoni separata għall-infużjoni.

Uża sett tal-infużjoni u filtru fl-istess pajp, sterili, li mhux tal-ħgieg fejn ffit li xejn jillega l-proteini (daqqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni ta' Nivolumab BMS hija kompatibbli ma' kontenituri tal-PVC u tal-poliiolefina, fliexken tal-ħgieg, settijiet tal-infużjoni tal-PVC u filtri fil-pajp b'riti tal-polyethersulfone b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Wara l-ghoti tad-doża ta' nivolumab, naddaf il-pajp tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukozju.

Rimi

Ma għandekx taħzen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għal infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1026/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (Periodic Safety Update Report, PSUR)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (Risk Management Plan, RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Nivolumab BMS f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (Marketing Authorisation Holder, MAH) għandu jiftiehem fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien dwar l-avvenimenti avversi medjati immuni potenzjali assoċjati mal-użu ta' Nivolumab BMS, dwar kif jiġu ġestiti u dwar kif jittejjeb l-għarfien tal-pazjenti jew ta' daww li jagħtuhom il-kura fuq is-sinjali u s-sintomi rilevanti għas-sinjali bikrija ta' daww l-avvenimenti avversi.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jiġi kkummerċjalizzat Nivolumab BMS, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/daww li jieħdu hsiebhom li huma mistennija li jagħtu u li jużaw Nivolumab BMS ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Kard ta' twissija għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fiha:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-Ġestjoni tar-Reazzjonijiet Avversi

Il-Gwida għall-Ġestjoni tar-Reazzjonijiet Avversi għandu jkun fiha l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Informazzjoni rilevanti (eż. serjetà, severità, frekwenza, hin għall-feġġa, reversibilità tal-AE kif applikabbli) għat-thassib li ġej dwar is-sigurtà:
 - Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja
 - Kolite relatata mas-sistema immunitarja
 - Epatite relatata mas-sistema immunitarja
 - Nefrite relatata mas-sistema immunitarja jew disfunzjoni renali
 - Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja
 - Raxx relatat mas-sistema immunitarja
 - Reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mas-sistema immunitarja
- Dettalji dwar kif jiġi mminimizzat it-thassib dwar is-sigurtà permezz ta' monitoraġġ xieraq u ta' ġestjoni adegwata
- **Il-kard ta' twissija għall-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
- Li l-kura b'Nivolumab BMS tista' żżid ir-riskju ta':
 - Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja
 - Kolite relatata mas-sistema immunitarja
 - Epatite relatata mas-sistema immunitarja
 - Nefrite relatata mas-sistema immunitarja jew disfunzjoni renali
 - Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja
 - Raxx relatat mas-sistema immunitarja
 - Reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mas-sistema immunitarja
- Sinjali jew sintomi tat-thassib għas-sigurtà u meta pazjent għandu jfittex l-attenzjoni minn HCP
- Dettalji ta' kuntatt ta' dak li jagħti Nivolumab BMS

• **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
1. Studju tal-effikaċja ta' wara t-tqeghid fis-suq (Post-authorisation efficacy study, PAES): Il-MAH għandu jissottometti dejta OS aġġornata għall-Istudju CA209017: studju randomizzat ta' Fażi 3 ta' nivolumab vs docetaxel f'individwi b'NSCLC skwamuż avanzat jew metastatiku li esperjenzaw progressjoni tal-marda matul jew wara reġimen ta' kemoterapija bbażata fuq doublet tal-platinum precedenti.	Id-dejta aġġornata għandha tiġi sottomessa sal-31 ta' Diċembru 2015
2. Il-valur tal-bijomarkaturi sabiex ibassru l-effikaċja ta' nivolumab għandu jiġi esplorat aktar, b'mod speċifiku:	
1. Sabiex ikompli jiġi esplorat il-cut-off ottimali għall-pożittività PD-L1 abbażi tal-metodu ta' assaġġ attwali użat sabiex ifisser ahjar il-valur tiegħu bħala tbassir tal-effikaċja ta' nivolumab. Dawn l-analizi se jrin isiru fl-Istudji CA 209037 u CA209066 f'pazjenti b'melanoma avanzata.	30 ta' Settembru 2015
2. Sabiex jiġu investigati aktar il-bijomarkaturi tal-valuri għajr l-istatus ta' espressjoni ta' PD-L1 fil-livell tal-membrana taċ-ċelloli tat-tumuri minn IHC (eż., metodi / assaġġi oħrajn, u cut-offs assoċjati, li jistgħu jirriżultaw aktar sensittivi u speċifiċi fit-tbassir tar-rispons għall-kura abbażi ta' PD-L1, PD-L2, limfoċiti li jinfiltraw it-tumur b'kejl tad-densità CD8+T, firma RNA, eċċ.) bħala ta' tbassir tal-effikaċja ta' nivolumab. Dawn l-analizi addizzjonali b'bijomarkaturi qegħdin isehħu fil-kuntest tal-Istudju CA209-038 u Studju CA209-066.	30 ta' Settembru 2017
3. Sabiex tiġi investigata aktar, f'fażi wara l-approvazzjoni, ir-relazzjoni bejn l-espressjoni PDL-1 u PDL-2 fil-Fażi 1 (CA209009, CA209038 u CA209064).	31 ta' Marzu 2017
4. Sabiex tiġi investigata aktar l-analizi assoċjattiva bejn l-espressjoni PDL-1 u PDL-2 imwettqa fl-Istudju CA209-066.	31 ta' Diċembru 2017
5. Sabiex tiġi investigata aktar, f'fażi wara l-approvazzjoni, il-bidla possibbli fl-istatus tal-PD-L1 tat-tumur matul il-kura u/jew il-progressjoni tat-tumur l-Istudji CA209-009, CA209-038 u CA209-064.	30 ta' Settembru 2017

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nivolumab BMS 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
nivolumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL konċentrat fih 10 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 4 mL fih 40 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg nivolumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium citrate dihydrate, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vina.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu ta' darba biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1026/001 kunjett tal-40 mg

EU/1/15/1026/002 kunjett tal-100 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nivolumab BMS 10 mg/mL konċentrat sterili
nivolumab
Użu ġol-vina

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

6. OHRAJN

Għal użu ta' darba biss.

B. FULJETT TA' TAGHERIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Nivolumab BMS 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni nivolumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.

Huwa importanti li żżomm il-Kard ta' Twissija miegħek matul il-kura.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Nivolumab BMS u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nivolumab BMS
3. Kif għandek tuża Nivolumab BMS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Nivolumab BMS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Nivolumab BMS u għalxiex jintuża

Nivolumab BMS hu mediċina li tintuża għall-kura ta' kanċer avanzat tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (tip ta' kanċer tal-pulmun) fl-adulti. Fih is-sustanza attiva nivolumab, li hija antikorp monoklonali uman, tip ta' proteina mfassla apposta biex tagħraf u tehel ma' sustanza speċifika fil-mira fil-ġisem.

Nivolumab jehel ma' proteina fil-mira msejha riċettur ta' mewta-1 programmata (PD-1) li tista' titfi l-attività ta' ċelloli T (tip ta' ċelloli tad-demem bojod li jiffirma parti mis-sistema immunitarja, id-difiża naturali tal-ġisem). Billi jehel ma' PD-1, nivolumab jimblokka l-azzjoni tagħha u jzommha milli titfi ċ-ċelluli T tiegħek. Dan jgħin biex tiżdied l-attività tagħhom kontra ċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nivolumab BMS

Tihux Nivolumab BMS

- jekk inti **allergiku** għal nivolumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Nivolumab BMS, peress li jista' jikkaġuna:

- Problemi fil-pulmun tiegħek bħal diffikultajiet biex tieħu n-nifs, jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite jew marda interstizjali tal-pulmun).
- **Dijarea** (ippurgar mahlul, laxk jew artab) jew xi sintomu ta' **infjammazzjoni tal-imsaren** (kolite), bħal uġiġh fl-istonku u mukus jew demm fl-ippurgar.
- **Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)**. Is-sinjali u s-sintomi ta' epatite jistgħu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, għajnejn jew ġilda li jisfaru (suffeġra), uġiġh fil-ġenb tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek, jew gheja.

- **Infjammazzjoni jew problemi bil-pulmun tieghek.** Sinjali u sintomi jistghu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali jew tnaqqis fil-volum ta' awrina.
- **Problemi bil-glandoli tieghek li jipproduċu ormoni** (li jinkludu l-glandoli pitwitarja, it-tirojde u l-adrenali) li jistghu jaffettwaw kif jahdmu dawn il-glandoli. Is-sinjali u s-sintomi li l-glandoli tieghek mhumieq qed jahdmu kif suppost jistghu jinkludu gheja (gheja kbira), bidla fil-piż jew uġiħ ta' ras u disturbi fil-vista.
- **Dijabete** (sintomi jinkludu ghatx eċċessiv, li tagħmel ammont miżjud hafna ta' awrina, zieda fl-aptit b'telf fil-piż, thossok għajjen/a, stordut/a, dghajjef/dghajfa, imdejjaq/imdejqa, irritabbli u mhux tajjeb b'mod ġenerali) jew **ketoacidozi dijabetika** (aċidu fid-demm prodott mid-dijabete).
- **Infjammazzjoni tal-ġilda** li tista' twassal għal raxx u ħakk.

Għarraf lit-tabib minnufih jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi jew jekk imorru għall-aġar. **Tikkurax is-sintomi tieghek b'mediċini oħrajn minn jeddek.** It-tabib tieghek jista'

- jagħtik mediċini oħra sabiex jiġu evitati kumplikazzjonijiet u jonqsu s-sintomi tieghek,
- jinterrompi d-doża li jmisssek ta' Nivolumab BMS,
- jew iwaqqaf il-kura tieghek b'Nivolumab BMS għal kollox.

Jekk jogħġbok kun af li kultant dawn is-sinjali u s-sintomi **jfeġġu tard**, u jistghu jiżviluppaw ġimġat jew xhur wara l-aħħar doża tieghek. Qabel il-kura, it-tabib tieghek ser jikkontrolla s-saħħa ġenerali tieghek. Ser isirulek **testijiet tad-demm** waqt li tkun għadejja l-kura wkoll.

Ivverifika mat-tabib jew mal-infirmier tieghek qabel tinghata Nivolumab BMS jekk:

- qalulek li l-**kanċer tieghek infirex għal mōħhok**
- għandek **marda awtoimmuni** (kundizzjoni li fiha l-ġisem jattakka ċ-ċelloli tiegħu stess);
- għandek xi storja ta' **infjammazzjoni tal-pulmuni**;
- kont qed tiehu **mediċini biex trażżan is-sistema immuni tieghek**.

Tfal u adolexxenti

Nivolumab BMS ma għandux jintuża fit-tfal u l-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Nivolumab BMS

Qabel ma tinghata Nivolumab BMS, għid lit-tabib tieghek jekk tkun qed tiehu xi mediċini li jrażżnu s-sistema immuni tieghek, bħal kortikosteroidi, peress li dawn il-mediċini jistghu jinterferixxu mal-effett ta' Nivolumab BMS. Madankollu, ladarba tinghata l-kura b'Nivolumab BMS, it-tabib tieghek jista' jagħtik kortikosteroidi biex inaqqas xi effetti sekondarji possibbli li jista' jkollok matul il-kura tieghek u dan mhux se jkollu impatt fuq l-effett tal-mediċina.

Għid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħrajn. **Ma għandek tiehu ebda mediċina oħra** matul il-kura tieghek mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek.

Tużax Nivolumab BMS jekk inti tqila sakemm it-tabib tieghek jgħidlek tagħmel hekk b'mod speċifiku. L-effetti ta' Nivolumab BMS f'nisa tqal mhumieq magħrufin, iżda huwa possibbli li s-sustanza attiva, nivolumab, tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

- Trid tuża **kontraċezzjoni effettiva** filwaqt li tkun qed tinghata kura b'Nivolumab BMS u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' Nivolumab BMS, jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal.
- Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tuża Nivolumab BMS **kellem lit-tabib tieghek**.

Mhuwiegħ magħruf jekk nivolumab jidholx fil-halib tas-sider. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li tkun qed terda'. **Staqs li tabib tieghek** jekk tistax tredda' matul jew wara l-kura b'Nivolumab BMS.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiegħ probabbli li nivolumab jaffettwa l-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni; madankollu, aghmel dawn l-attivitajiet bil-galbu sakemm taċċerta ruhek li nivolumab ma jaffettwakx ħazin.

Nivolumab BMS fih is-sodju

Kellem lit-tabib tieghek jekk qieghed/qieghda fuq dieta ta' ftit sodju (ftit melh) qabel tiehu Din il-medicina fiha 2.5 mg sodju ghal kull mL ta' konċentrat.

Issib din l-informazzjoni wkoll fil-Kard ta' Twissija għall-Pazjent li ngħatajt mit-tabib tieghek. Huwa importanti li żżomm din il-Kard ta' Twissija u li turiha lis-sieheb/sieħba tieghek jew lil dawk li jipprovdu l-kura.

3. Kif għandek tuża Nivolumab BMS

Kemm jingħata Nivolumab BMS

L-ammont ta' Nivolumab BMS li se jingħata se jiġi kkalkulat skont il-piż tal-ġisem tieghek. Id-doża rrakkomandata hija ta' 3 mg ta' nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek. Skont id-doża tieghek, l-ammont adattat ta' Nivolumab BMS se jiġi dilwit ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) tahlita likwida għall-injezzjoni jew glukozju 50 mg/mL (5%) tahlita likwida għall-injezzjoni qabel ma jintuża. Jista' jkun hemm il-bżonn ta' aktar minn kunjett wieħed ta' Nivolumab BMS biex tinkiseb id-doża meħtieġa.

Kif jingħata Nivolumab BMS

Ser tingħata l-kura b'Nivolumab BMS fi sptar jew klinika, taħt is-supervizzjoni ta' tabib bl-esperjenza.

Nivolumab BMS ser jingħatalek b'hal infużjoni (bi dripp) ġo vina (b'mod intravenuż) tul perijodu ta' 60 minuta, kull ġimagħtejn. It-tabib tieghek ser jibqa' jagħtik Nivolumab BMS sakemm tibqa' tibbenefika minnu jew sakemm ma tibqax tittollera l-kura.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Nivolumab BMS

Huwa ferm importanti li tmur għall-appuntamenti kollha tieghek biex tirċievi Nivolumab BMS. Jekk tinfexx appuntament, staqsi lit-tabib tieghek sabiex tiskeda d-doża li jmisssek.

Jekk tieqaf tuża Nivolumab BMS

Jekk twaqqaf il-kura tieghek jista' jispicċa l-effett tal-medicina. Twaqqafx il-kura b'Nivolumab BMS sakemm ma tkunx iddiskutejt dwar dan mat-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura tieghek jew dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tieghek ser jiddiskuti mieghek u ser jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura tieghek.

Ogħhod attent għal sintomi importanti ta' infjammazzjoni. Nivolumab BMS jaġixxi fuq is-sistema immuni tieghek u jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet tal-ġisem tieghek. L-infjammazzjoni tista' tikkawża ħsara serja lill-ġisem tieghek u xi kondizzjonijiet infjammatorji jistgħu jkun ta' periklu għall-ħajja u jeħtieġu kura jew it-twaqqif ta' nivolumab.

Fil-provi kliniċi b'nivolumab ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni ħafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- Nuqqas ta' aptit
- Dardir
- Għeja jew dghjufija

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- Glandola tat-tirojde mhux attiva bizżejjed, li tista' tikka għuna għeja jew zieda fil-piż, glandola tat-tirojde attiva wisq, li tista' tikka għuna taħbit tal-qalb mghaġġel, għaraq u telf fil-piż, livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)
- Infjammazzjoni tan-nervituri li tikka għuna tneqsmi, dgħufija, tingiż jew uġiħ ta' hruq tad-dirghajn u r-riglejn, uġiħ ta' ras, sturdament
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite), ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà fit-teħid tan-nifs; qtugħ ta' nifs (dispnea), tqahqiha
- Dijarea (ippurgar mimli ilma, maħlul jew artab), ulċeri tal-ħalq u infafet tad-deni (stomatite), rimettar, uġiħ fl-istonku, stitikezza, ħalq xott
- Raxx fuq il-ġilda, ħakk
- Uġiħ fil-muskoli, l-għadam u l-ġogi
- Deni, edema (nefiet)

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- Bronkite, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
- Marda li tikkawża l-infjammazzjoni jew it-twessigh ta' glandoli limfatiċi (limfadenite Kikuchi)
- Reazzjoni allergika, reazzjonijiet relatati mal-ġħoti tal-medicina
- Il-glandoli adrenali mhumex qegħdin jaħdmu sew, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde
- Kundizzjoni fejn il-muskoli jsiru dgħajfin u jgħajjew faċilment (sindromu mijasteniku), hsara fin-nervituri f'partijiet differenti tal-ġisem li tista' tikkawża nuqqas fis-sens tal-mess jew taffettwa l-moviment
- Żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Infjammazzjoni tal-vini/arterji
- Fluwidu fil-pulmun
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), ulċera tal-intestini ż-żgħar
- Urtikarja (ħakk, raxx bil-ponot)
- Infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġiħ jew ebusija
- Mard tal-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Tikkurax is-sintomi tiegħek b'medicini oħrajn minn jeddek.

Bidliet fir-riżultati tat-test

Nivolumab BMS jista' jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet imwettqin mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu:

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor tad-demm (li jgħorru l-ossigenu), ċelloli bojod tad-demm (li huma importanti fil-ġlieda kontra l-infezzjoni) jew pjastrini (ċelloli li jgħinu fil-formazzjoni ta' demm magħqud)
- Riżultati anormali għat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żidiet fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase jew alkaline phosphatase fid-demm tiegħek, livelli oġħla ta' bilirubina fid-demm)
- Testijiet tal-funzjoni anormali tal-kliewi (żidiet fl-ammonti ta' kreatinina fid-demm tiegħek)
- Livelli anormali ta' kalċju, potassju, manjesju, jew sodju fid-demm tiegħek
- Livell mizjud tal-enzima li tkisser il-lipidi u tal-enzima li tkisser il-lamtu.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib tiegħek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nivolumab BMS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar għurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Ma għandek taħzen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għall-infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Nivolumab BMS

- Is-sustanza(i) attiva(i) hi (huma) nivolumab
Kull mL tal-konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni fih 10 mg nivolumab.
Kull kunjett fih 40 mg (f'4 mL) jew 100 mg (f'10 mL) nivolumab.
- Is-sustanzi(i) l-oħra hi (huma) sodium citrate dihydrate, sodium chloride (ara sezzjoni 2 "Nivolumab BMS fih sodium"), mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Nivolumab BMS u l-kontenut tal-pakkett

Nivolumab BMS konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa isfar mitfi li jista' jkun fih ftit partikoli ħfief.

Huwa disponibbli f'pakketti li jkun fihom jew kunjett 1 ta' 4 mL jew kunjett 1 ta' 10 mL.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Thejjija u għoti ta' Nivolumab BMS

It-thejjija għandha ssir minn personal imħarreġ skont ir-regoli tal-prattika tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsi.

Kalkolu tad-doża:

Id-doża ordnata għall-pazjent tingħata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża ordnata, ikkalkula d-doża shiha li trid tingħata. Jista' jkun hemm bżonn ta' iktar minn kunjett wiehed ta' konċentrat ta' Nivolumab BMS sabiex tingħata d-doża shiha lill-pazjent.

- **Id-doża totali ta' nivolumab** f' mg = il-piż tal-pazjent f' kg × id-doża ordnata f' mg/kg.
- **Il-volum tal-konċentrat ta' Nivolumab BMS** biex tithejja d-doża (mL) = id-doża totali f' mg, diviż b' 10 (il-qawwa tal-konċentrat ta' Nivolumab BMS hija ta' 10 mg/mL).

Hejji l-infuzjoni

Ara li t-tqandil ikun asettiku meta thejji l-infuzjoni. L-infuzjoni għandha tithejja f' kabinet bi fluss laminari jew f' kabinet tas-sigurtà bl-użu tal-prekawzjonijiet standard għat-tqandil sikur ta' sustanzi li jingħataw ġol-vina.

Nivolumab BMS jista' jintuża għall-għoti ġol-vina:

- **bla dilwizzjoni**, wara trasferiment f' kontenitur tal-infuzjoni bl-użu ta' siringa sterili xierqa; jew
- **wara dilwizzjoni** f' konċentrazzjonijiet li jinżlu sa 1 mg/mL. Il-konċentrazzjoni tal-infuzjoni finali għandha tvarja bejn 1 u 10 mg/mL. Il-konċentrat ta' Nivolumab BMS jista' jiġi dilwit jew b':
 - soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride; jew
 - soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju.

STADJU 1

- Spezzjona l-konċentrat ta' Nivolumab BMS għal frak jew sfumar tal-kulur. Thawwad il-kunjett. Il-konċentrat ta' Nivolumab BMS huwa likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa isfar mitfi li jista' jkun fih ftit frak hġief.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' Nivolumab BMS billi tuża siringa sterili xierqa.

STADJU 2

- Ittrasferixxi l-konċentrat fi flixkun tal-ħġieġ evakwat u sterili jew f' kontenitur intravenuż (PVC jew poliolefina).
- Jekk applikabbli, iddilwi mal-volum meħtieġ ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju. Hawwad l-infuzjoni bil-galbu b' rotazzjoni manwali. Thawdux.

L għoti

L-infuzjoni ta' Nivolumab BMS ma tistax tingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina. Agħti l-infuzjoni ta' Nivolumab BMS **ġol-vina għal perijodu ta' 60 minuta**.

L-infuzjoni ta' Nivolumab BMS ma għandhiex tiġi infuża fl-istess hin fl-istess pajp tal-vina ma' aġenti oħrajn. Uża linja ta' infużjoni separata għall-infuzjoni.

Uża sett tal-infuzjoni u filtru fil pajp, sterilizzat, mhux tal-ħġieġ li f' ftit li xejn jillega l-proteini miegħu (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni ta' Nivolumab BMS hija kompatibbli ma':

- Kontenituri tal-PVC
- Kontenituri tal-polyolefin
- Fliexken tal-ħgieg
- Settijiet tal-infużjoni tal-PVC
- Filtri fil pajp b'riti tal polyethersulfone b'daqsijiet tal pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Wara l-ghoti tad-doża ta' nivolumab, naddaf il-pajp b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju.

Kundizzjonijiet tal-ħażna u żmien kemm idum tajjeb il-prodott

Kunnett mhux miftuh

Nivolumab BMS irid **jinhazen fi friġġ** (2°C sa 8°C). Il kunjetti jridu jinżammu fil pakkett originali sabiex jiġu protetti mid-dawl. Nivolumab BMS m'għandux jiġi ffrizat.

Tużax Nivolumab BMS wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Infużjoni ta' Nivolumab BMS

L-infużjoni ta' Nivolumab BMS trid issir fi żmien 24 siegħa mit-thejjija. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni tista' tinħażen f'kundizzjonijiet tat-tkessih (2°C-8°C) u tiġi protetta mid-dawl sa 24 siegħa [massimu ta' 4 sigħat mill-24 siegħa totali jistgħu jkunu f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) u dawl tal-kamra]. Kundizzjonijiet u tul tal-ħżin matul l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Rimi

Ma għandekx taħzen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għal infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.