

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml des Konzentrats enthält 10 mg Nivolumab.  
Eine 4-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Nivolumab.  
Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Nivolumab.

Nivolumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,0 und eine Osmolalität von ca. 340 mOsm/kg.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Nivolumab BMS beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden

in Tabelle 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

**Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Nivolumab BMS**

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Behandlungsmodifikation</b>
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Nivolumab BMS aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2 oder 3	Nivolumab BMS aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Nivolumab BMS aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Nivolumab BMS aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Endokrinopathien (einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz und Diabetes)	Nivolumab BMS aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit Nivolumab BMS sollte begleitend zur Hormonersatztherapie <sup>a</sup> fortgeführt werden, solange keine Symptome auftreten
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	Dosis aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Nivolumab BMS dauerhaft absetzen

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

Nivolumab BMS sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation (siehe Abschnitt 4.4) persistieren, oder wenn die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann.

Patienten, die mit Nivolumab BMS behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von Nivolumab BMS informiert werden (siehe Packungsbeilage).

## Spezielle Patientenpopulationen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab BMS bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Ältere Menschen*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Daten von Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. Nivolumab BMS muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $>1,5 \times$  bis  $3 \times$  die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $>3 \times$  ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

## Art der Anwendung

Nivolumab BMS darf nur intravenös verabreicht werden. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2  $\mu\text{m}$  verabreicht werden.

Nivolumab BMS darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis Nivolumab BMS kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

Für Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung mit Nivolumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab jederzeit während oder nach der Behandlung mit Nivolumab auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und die

Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Therapie mit Corticosteroiden nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Anwendung von Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Pneumonitiden oder interstitielle Lungenerkrankungen, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei einer Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer (symptomatischen) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Kolitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung

kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Hepatitis

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Hepatitiden beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab ist dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Nephritiden oder Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis und Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab ist dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter der Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Methimazol

begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewendet wird.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz, sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewendet wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis, sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewendet wird.

Bei symptomatischem Diabetes mellitus sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewendet wird.

#### Immunvermittelter Hautausschlag

Unter Behandlung mit Nivolumab wurden schwere Hautausschläge beobachtet, die immunvermittelt sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent behandelt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

#### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz und myasthenisches Syndrom.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung, ist Nivolumab dauerhaft abzusetzen.

#### Infusionsreaktionen

In klinischen Studien wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab unter engmaschiger Überwachung erhalten.

### Spezielle Patientenpopulationen

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status  $\geq 2$ , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

### Patienten mit natriumarmer/kochsalzreicher Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

### Patientenkarte

Jeder Arzt, der Nivolumab BMS verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit Nivolumab BMS mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

### Andere Arten von Wechselwirkungen

#### Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass eine systemische Immunsuppression nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab BMS anzuwenden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden können, ist ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.



### Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Behandlung mit Nivolumab werden am häufigsten immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet. Die meisten davon, einschließlich schwerwiegende Nebenwirkungen, bildeten sich nach Initiierung geeigneter medizinischer Therapie oder nach Absetzen von Nivolumab zurück (siehe unten "Beschreibung einzelner Nebenwirkungen").

Im zusammengefassten Datensatz zweier Studien bei NSCLC mit plattenepithelialer Histologie (CA209017 und CA209063), waren die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$  der Patienten) Müdigkeit (33%), verminderter Appetit (15%) und Übelkeit (12%). Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aus dem zusammengefassten Datensatz (n=248) der Studien CA209017 und CA209063 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schweregrade aufgeführt.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, behandelt mit Nivolumab 3 mg/kg (CA209017 und CA209063)**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Gelegentlich	Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Infusionsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypothyreose
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz, Thyroiditis
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Myasthenisches Syndrom, Polyneuropathie
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Tachykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Pneumonitis, Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Lungeninfiltration
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Diarrhö, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, trockener Mund
Gelegentlich	Kolitis, Zwölffingerdarmgeschwür
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich	Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen <sup>a</sup> , Arthralgie
Gelegentlich	Rheumatische Polymyalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit
Häufig	Pyrexie, Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	AST-Anstieg <sup>b</sup> , ALT-Anstieg <sup>b</sup> , Anstieg von alkalischer Phosphatase <sup>b</sup> , Kreatinin-Anstieg <sup>b</sup> , Lymphozytenabfall <sup>b</sup> , Thrombozytenabfall <sup>b</sup> , Hämoglobin-Abfall <sup>b</sup> , Hyperkalzämie <sup>b</sup> , Hypokalzämie <sup>b</sup> , Hyperkaliämie <sup>b</sup> , Hypokaliämie <sup>b</sup> , Hypomagnesiämie <sup>b</sup> , Hyponatriämie <sup>b</sup>
Häufig	Anstieg von Gesamtbilirubin <sup>b</sup> , Abfall der absoluten Neutrophilenzahl <sup>b</sup> , Hypermagnesiämie <sup>b</sup> , Hybernatriämie <sup>b</sup>
Gelegentlich	Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg

<sup>a</sup> Muskel- und Skelettschmerzen ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskeletäre Brustschmerzen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Kieferschmerzen, Wirbelsäulenschmerzen.

<sup>b</sup> Die Häufigkeiten entsprechen dem Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten kam. Siehe unten „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen; Laborwertanomalien“.

### Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die Daten nachstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patienten, die Nivolumab 3 mg/kg in zwei NSCLC-Studien erhielten (CA209017 und CA209063, siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 5,2% (13/248). Fälle mit Grad 2 und Grad 3 wurden bei 2,8% (7/248) bzw. 1,6% (4/248) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet. In der Phase-I-Studie MDX1106-03 wurde bei 3/37 Patienten (8,1%) mit NSCLC, die Nivolumab 3 mg/kg erhielten, Pneumonitis berichtet, darunter war ein Patient mit Grad 4.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 11,6 Wochen (Spanne: 2,6-85,1). 11 Patienten erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,1 mg/kg (Spanne: 0,5-4,0) über einen medianen Zeitraum von 4,3 Wochen (Spanne: 0,6-13,1). Bei 8 Patienten, einschließlich der 4 Patienten mit Grad 3, wurde Nivolumab aufgrund von Pneumonitis dauerhaft abgesetzt. Bei allen 13 Patienten kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 3,9 Wochen (Spanne: 0,6-13,4).

#### Immunvermittelte Kolitis

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Diarrhö oder Kolitis 9,3% (23/248). Fälle mit Grad 2 und Grad 3 wurden bei 2% (5/248) bzw. 1,6% (4/248) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,6 Wochen (Spanne: 0,1-91,0). 3 Patienten, einschließlich 2 Patienten mit Grad 3, erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 0,6 mg/kg (Spanne: 0,4-1,3) über einen medianen Zeitraum von 2,0 Wochen (Spanne: 1,4-14,1). Bei einem Patienten mit Grad-3-Diarrhoe wurde Nivolumab dauerhaft abgesetzt. Bei 19 Patienten (83%) kam es zu einer Rückbildung. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug 2,0 Wochen (Spanne: 0,1-31,0).

#### Immunvermittelte Hepatitis

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 1,2% (3/248). Fälle mit Grad 2 wurden bei 0,4% (1/248) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 3-5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25,1 Wochen (Spanne: 4,1-31,1). Keiner dieser Patienten erhielt hochdosiert Corticosteroide. Bei einem Patienten mit einer Grad-2-Erhöhung der Transaminasen wurde Nivolumab dauerhaft abgesetzt. Bei 2 Patienten (67%) kam es zu einer Rückbildung. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug 4,1 Wochen (Spanne: 2,9-22,3<sup>+</sup>); <sup>+</sup> kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

#### Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörung 3,2% (8/248). Fälle mit Grad 2 und Grad 3 wurden bei 1,2% (3/248) bzw. 0,4% (1/248) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle von Nephritis oder Nierenfunktionsstörung mit Grad 4 oder 5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 10,5 Wochen (Spanne: 2,1-27,0). 2 Patienten, einschließlich des einen Patienten mit Grad 3 (tubulointerstitielle Nephritis), erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 0,8 mg/kg (Spanne: 0,5-1,2) über einen medianen Zeitraum von 5,3 Wochen (Spanne: 0,9-9,7). Bei 5 Patienten (71%) kam es zu einer Rückbildung, einschließlich des Falls mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug 5,9 Wochen (Spanne: 0,7-37,6<sup>+</sup>); <sup>+</sup> kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

### Immunvermittelte Endokrinopathien

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Thyroiditis, 4,4% (11/248). Fälle mit Grad 2 wurden bei 3,6% (9/248) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Schilddrüsenerkrankungen mit Grad 3-5 berichtet. Die Häufigkeit von Nebenniereninsuffizienz war 0,4% (1/248; Grad 3). In diesen Studien wurden keine Fälle von Hypophysitis, Diabetes mellitus oder diabetischer Ketoazidose berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 17,8 Wochen (Spanne: 6,1-33,1). Drei Patienten, einschließlich des einen Patienten mit Grad-3-Nebenniereninsuffizienz, erhielten hochdosiert Corticosteroide (mindestens 40 mg Prednisonäquivalent) mit einer medianen initialen Dosis von 1,1 mg/kg (Spanne: 0,5-1,3) für 2,7 Wochen (Spanne: 0,6-4,6). Bei dem Fall mit Grad 3 wurde Nivolumab dauerhaft abgesetzt. Bei 6 Patienten (50%) kam es zu einer Rückbildung. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug 20,6 Wochen (Spanne: 0,4-47,6<sup>+</sup>); <sup>+</sup> kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

### Immunvermittelter Hautausschlag

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Hautausschlag 12,1% (30/248). Fälle mit Grad 2 und Grad 3 wurden bei 1,6% (4/248) bzw. 0,8% (2/248) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle von Hautausschlag mit Grad 4 oder 5 berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 8,1 Wochen (Spanne: 0,3-51,9). Keiner dieser Patienten erhielt hochdosiert Corticosteroide. Bei 2 Patienten (einer mit Grad-2- und einer mit Grad-3-Hautausschlag) wurde Nivolumab dauerhaft abgesetzt. Bei 24 Patienten (83%), einschließlich der 2 Patienten mit Grad 3, kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit bis zur Rückbildung von 5,7 Wochen (Spanne: 0,1-46,9<sup>+</sup>); <sup>+</sup> kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

### Infusionsreaktionen

In den Studien CA209017 und CA209063 war die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsreaktionen 1,6% (4/248). Eine Anaphylaktische Reaktion mit Grad 3 und Hypersensibilität mit Grad 4 wurden jeweils bei einem Patienten berichtet. In diesen beiden Fällen wurde Nivolumab abgesetzt und die Reaktionen bildeten sich mit unterstützender Behandlung zurück.

### Laborwertanomalien

Der Anteil der Patienten, bei denen es in den Studien CA209017 und CA209063 zu einer Laborwertanomalie Grad 3 oder 4 gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn kam, war 13,2% für Lymphozytenabfall, 9% für Hyponatriämie, 2,9% für Hyperkalzämie und Hyperkaliämie, 2,5% für Hämoglobinabfall (alle Grad 3), 2,0% für Hypokaliämie, 1,6% für Abfall der Neutrophilenzahl, 1,3% für Hypomagnesiämie, 1,2% für Hypokalzämie, 0,8% für Anstieg des Gesamtbilirubins und 0,4% für AST-Anstieg, Thrombozytenabfall, Hypermagnesiämie und Hypernatriämie. Es kam zu keiner Verschlechterung auf Grad 3 oder 4 bei ALT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase und Kreatininanstieg.

In der Studie CA209017 wurde Hyperkalzämie in der Nivolumab-Gruppe häufiger berichtet (31/130, 24%) als in der Docetaxel-Gruppe (9/124, 7%). Die genaue Ursache hierfür ist nicht bekannt. Obwohl Hyperparathyreoidismus in der Studie CA209017 nicht berichtet wurde, könnte immunvermittelter Hyperparathyreoidismus in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Assoziation mit Hypophosphatämie (berichtet bei 6 hyperkalzämischen Patienten in dieser Studie).

### Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch angewendeten Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion auf Nivolumab. Von den 497 Patienten, die mit Nivolumab in einer Dosis von 3 mg/kg alle 2 Wochen behandelt wurden und deren Daten hinsichtlich des Auftretens von gegen das Medikament gerichteten Antikörpern auswertbar waren, wurden 51 Patienten (10,3%) mittels eines Elektrochemolumineszenz-(ECL)-Assays positiv auf das Vorliegen von während der Behandlung aufgetretenen Antikörpern gegen das Medikament getestet. Nur 4 Patienten (0,8%) wurden als anhaltend positiv betrachtet. Neutralisierende Antikörper wurden nur bei 5 (1,0% der Anzahl insgesamt) der positiven Proben von gegen das Medikament gerichteten Antikörpern nachgewiesen. Es gab keinen Hinweis auf ein

verändertes pharmakokinetisches Profil oder Toxizitätsprofil im Zusammenhang mit der Antikörperentwicklung gegen das Medikament.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC17

#### Wirkmechanismus

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den "Programmed Death"-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Randomisierte Phase-III-Studie vs. Docetaxel (CA209017)

Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab als Einzelsubstanz zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209017) untersucht. In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) eingeschlossen, bei denen es während oder nach einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer Progression kam und die einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (Leistungsstatus nach der Skala der Eastern Cooperative Oncology Group) hatten. Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von ihrem PD-L1-Status. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, symptomatischer interstitieller Lungenerkrankung oder unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte und die Patienten entweder Corticosteroide abgesetzt hatten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von <10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag erhielten.

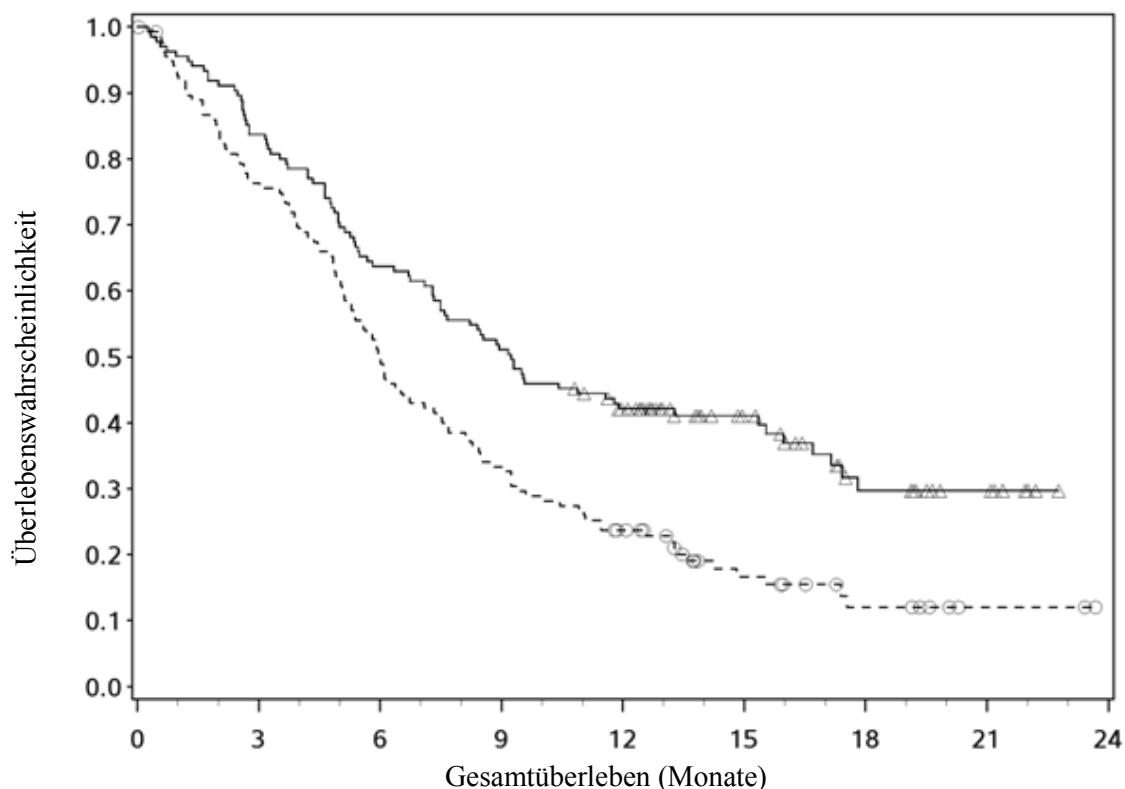
Insgesamt wurden 272 Patienten entweder für Nivolumab, das in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde (n=135), oder für Docetaxel, das zu 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verabreicht wurde (n=137), randomisiert. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen ersichtlich war oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorbeurteilungen wurden gemäß der "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST),

Version 1.1, das erste Mal 9 Wochen nach Randomisierung und anschließend alle 6 Wochen durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die von den Prüfern bewertete objektive Ansprechrate (Objective Response Rate = ORR) und das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival = PFS). Zusätzlich wurde die Verbesserung der Symptome und der allgemeine Gesundheitszustand anhand des durchschnittlichen Symptombelastungsindex des „Lung Cancer Symptom Score (LCSS)“ bzw. mit der „EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS)“ bewertet.

Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren etwa gleich. Das mediane Alter war 63 Jahre (Spanne: 39-85), darunter 44%  $\geq 65$  Jahre und 11%  $\geq 75$  Jahre. Die Mehrheit der Patienten war weiß (93%) und männlich (76%). Bei 31% wurde Krankheitsprogression als das beste Ansprechen auf ihre letzte vorherige Behandlung berichtet und 45% erhielten Nivolumab innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss ihrer letzten Vorbehandlung. Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (24%) oder 1 (76%).

Die Kaplan-Meier-Kurven des OS sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209017)**



Anzahl Patienten unter Risiko

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 (Ereignisse: 86/135), Median und 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (Ereignisse: 113/137), Median und 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Der beobachtete Gesamtüberlebensvorteil wurde durchgehend in verschiedenen Patientenuntergruppen nachgewiesen. Der Überlebensvorteil wurde unabhängig davon beobachtet, ob die Patienten Tumoren hatten, die als PD-L1-negativ oder PD-L1-positiv bestimmt worden waren (Tumormembranexpressionsgrenze bei 1%, 5% oder 10%). Die Rolle dieses Biomarkers (PD-L1-Expression) konnte jedoch nicht vollständig aufgeklärt werden.

In der Studie CA209017 wurde eine geringe Anzahl Patienten  $\geq 75$  Jahre eingeschlossen (11 in der Nivolumab-Gruppe und 18 in der Docetaxel-Gruppe). Nivolumab zeigt hier numerisch weniger Einfluss auf OS (HR=1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), PFS (HR=1,76; 95%-CI: 0,77; 4,05) und ORR (9,1% vs. 16,7%). Aufgrund der geringen Anzahl können aus diesen Daten keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (CA209017)**

	<b>Nivolumab (n=135)</b>	<b>Docetaxel (n=137)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>		
Ereignisse	86 (63,7)	113 (82,5)
Hazard Ratio		0,59
96,85% CI		(0,43; 0,81)
p-Wert		0,0002
Median (95% CI) (Monate)	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Rate (95% CI) nach 12 Monaten	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
<b>Bestätigtes objektives Ansprechen</b>		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Quotenverhältnis (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-Wert		0,0083
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	1 (0,7%)	0
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Mediane Ansprechdauer</b>		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht (2,9-20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )
<b>Mediane Zeit bis zum Ansprechen</b>		
Monate (Spanne)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Ereignisse	105 (77,8)	122 (89,1)
Hazard Ratio		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-Wert		<0,0004
Median (95% CI) (Monate)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Rate (95% CI) nach 12 Monaten	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Die Häufigkeit der Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen, gemessen am LCSS, war bei der Nivolumab-Gruppe (18,5%) und der Docetaxel-Gruppe (21,2%) ähnlich. Der durchschnittliche EQ-VAS stieg in beiden Behandlungsgruppen mit der Zeit an, was auf einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand für Patienten hindeutet, die die Behandlung beibehalten.

#### *Einarmige Phase-II-Studie (CA209063)*

Studie CA209063, eine einarmige, offene Studie, wurde bei 117 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach zwei oder mehr Therapielinien durchgeführt; ansonsten wurden ähnliche Einschlusskriterien wie in der Studie CA209017 angewendet. Nivolumab 3 mg/kg zeigte ein Gesamtansprechen von 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), ein medianes OS von 8,21 Monaten (95% CI: 6,05-10,9 Monate) und ein medianes PFS von 1,87 Monaten (95% CI 1,77-3,15 Monate). Das PFS wurde anhand von RECIST Version 1.1 bestimmt. Die berechnete Ein-Jahres-Überlebensrate war 41%.

### Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren Patienten ( $< 65$  Jahre) berichtet. Die Daten von Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nivolumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von soliden malignen Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik (PK) von Nivolumab ist im Dosisbereich von 0,1 bis 10 mg/kg linear. Bei einer Populations-PK-Analyse betrug die mittlere geometrische Clearance (CL) 9,5 ml/h, die terminale Halbwertszeit 26,7 Tage und die durchschnittliche Exposition im Steady-State von Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen 75,3  $\mu\text{g/ml}$ .

Die CL von Nivolumab stieg mit höherem Körpergewicht an. Bei einer an das Körpergewicht angepassten Dosierung wurden in einem großen Körpergewichtsbereich (34-162 kg) ungefähr einheitliche Talspiegel im Steady-State erzielt.

Der Stoffwechselweg von Nivolumab wurde nicht charakterisiert. Es ist zu erwarten, dass Nivolumab über katabole Stoffwechselwege auf gleiche Weise wie endogene IgG in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten wird.

### Spezielle Patientenpopulationen

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine Hinweise auf eine Beeinflussung der CL von Nivolumab durch Alter, Geschlecht, Rasse, Tumorart, Tumorgroße und eingeschränkte Leberfunktion. Obwohl der ECOG-Status, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu Studienbeginn, Albumin, Körpergewicht und leicht eingeschränkte Leberfunktion eine Auswirkung auf die Nivolumab-CL hatte, war diese klinisch nicht relevant.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die CL von Nivolumab wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leichter ( $\text{GFR} < 90$  und  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=379), mäßiger ( $\text{GFR} < 60$  und  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=179) oder schwerer ( $\text{GFR} < 30$  und  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $\text{GFR} \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=342) untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der CL von Nivolumab zwischen Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter und Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Die Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind zu begrenzt, als dass sich daraus Schlüsse für diese Population ableiten lassen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die CL von Nivolumab wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin  $1,0 \times$  bis  $1,5 \times$  ULN oder  $\text{AST} > \text{ULN}$  gemäß der Definition der Kriterien des National Cancer Institute zur Leberfunktionsstörung; n=92) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und  $\text{AST} \leq \text{ULN}$ ; n=804) untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der CL von Nivolumab zwischen Patienten mit leicht eingeschränkter und Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt. Nivolumab wurde bei Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times$  bis  $3 \times$  ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 3 \times$  ULN und beliebige AST) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Mausmodellen zur Schwangerschaft wurde gezeigt, dass durch eine Blockade des PD-L1-Signals die Toleranz gegenüber dem Fötus gestört wird und die Abortrate steigt. Die Wirkungen von Nivolumab auf die prä- und postnatale Entwicklung wurden in einer Studie an Affen untersucht, die Nivolumab nach Einsetzen der Organogenese im ersten Trimester bis zur Geburt zweimal wöchentlich mit Expositionen des 8- oder 35-Fachen derjenigen erhielten, die mit der klinischen Dosierung von 3 mg/kg Nivolumab beobachtet werden (AUC). Mit Beginn des dritten Trimesters traten dosisabhängig eine höhere Abortrate und eine höhere Jungensterblichkeit auf.

Die anderen Nachkommen der mit Nivolumab behandelten Weibchen überlebten bis zur geplanten Termination ohne mit der Behandlung in Zusammenhang stehende klinische Symptome, Abweichungen von der normalen Entwicklung, Auswirkung auf das Organgewicht oder makro- oder mikroskopische pathologische Veränderungen. Die Ergebnisse für Wachstumsindizes sowie teratogene, immunologische und klinisch-pathologische Parameter sowie neurologisch bedingtes Verhalten waren im gesamten postnatalen Zeitraum von 6 Monaten mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Basierend auf dem Wirkmechanismus könnte eine Exposition des Fötus mit Nivolumab jedoch das Risiko für die Entwicklung einer immunvermittelten Erkrankung erhöhen oder die normale Immunantwort verändern und bei PD-1-Knockout-Mäusen sind immunvermittelte Erkrankungen berichtet worden.

Fertilitätsstudien wurden für Nivolumab nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat  
Natriumchlorid  
Mannitol (E421)  
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)  
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Nivolumab BMS sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche  
2 Jahre.

#### Nach dem Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden.

#### Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Nivolumab BMS-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C

für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 4 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 4-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße

1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

##### Zubereitung und Anwendung

##### Berechnung der Dosis

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche Nivolumab BMS-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des Nivolumab BMS-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des Nivolumab BMS-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

##### Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.

Nivolumab BMS kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. Um das Nivolumab BMS-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
  - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
  - Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

## SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das Nivolumab BMS-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. Nivolumab BMS-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge Nivolumab BMS-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

## SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

### Anwendung

Die Nivolumab BMS-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die Nivolumab BMS-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten. Die Nivolumab BMS-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die Nivolumab BMS-Infusion ist kompatibel mit PVC- und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

### Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1026/001-002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Nivolumab BMS muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, ein Bewusstsein für die mit der Anwendung von Nivolumab BMS verbundenen, potenziellen immunvermittelten Nebenwirkungen zu schaffen und dafür, wie diese zu behandeln sind und die Patienten bzw. deren Betreuer hinsichtlich der Anzeichen und Symptome zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Nivolumab BMS vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie Nivolumab BMS verschreiben bzw. anwenden werden, mit folgenden Schulungsmaterialien versorgt werden oder Zugang dazu erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

**Das Schulungsmaterial für Ärzte** soll enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen

Die Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Relevante Informationen (z.B. Ausmaß, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Rückbildungsfähigkeit der Nebenwirkung soweit zutreffend) für folgende Gesundheitsrisiken:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung
  - Immunvermittelte Endokrinopathien
  - Immunvermittelter Hautausschlag
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Angaben darüber, wie die Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.
- **Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:
- Die Behandlung mit Nivolumab BMS kann das Risiko erhöhen für:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Nephritis oder Nierenfunktionsstörung
  - Immunvermittelte Endokrinopathien
  - Immunvermittelter Hautausschlag
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des Nivolumab BMS-verschreibenden Arztes
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte OS-Daten für die Studie CA209017 vorlegen: Eine randomisierte Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie, bei denen es während oder nach einer Vorbehandlung mit einer Zweifachchemotherapie auf Platinbasis zu einer Progression kam.</p>	<p>Die aktualisierten Daten sind bis zum 31. Dezember 2015 vorzulegen</p>
<p>2. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab sind fortzuführen, insbesondere:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="225 584 1094 786">1. Fortführung der Untersuchung zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts des positiven PD-L1-Status basierend auf der derzeit angewendeten Assay-Methode, um dessen Nutzen für die Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab herauszufinden. Diese Analysen werden in den Studien CA 209037 und CA209066 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt.</li> <li data-bbox="225 786 1094 1122">2. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab. Diese zusätzlichen Biomarkeranalysen kommen im Rahmen der Studien CA209-038 und CA209-066 vor.</li> <li data-bbox="225 1122 1094 1223">3. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zur Interaktion zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression in Phase I (CA209009, CA209038 und CA209064).</li> <li data-bbox="225 1223 1094 1323">4. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PDL-1- und PDL-2-Expression, die in der Studie CA209-066 durchgeführt werden.</li> <li data-bbox="225 1323 1094 1447">5. Weitergehende Untersuchung nach Markteinführung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209-009, CA209-038 und CA209-064.</li> </ol>	<p>30. September 2015</p> <p>30. September 2017</p> <p>31. März 2017</p> <p>31. Dezember 2017</p> <p>30. September 2017</p>



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Nivolumab

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Konzentrat enthält 10 mg Nivolumab.  
Jede 4-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Nivolumab.  
Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Nivolumab.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol (E421), Diethylentriaminpentaessigsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Einmalanwendung.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1026/001 40 mg-Durchstechflasche  
EU/1/15/1026/002 100 mg-Durchstechflasche

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nivolumab BMS 10 mg/ml steriles Konzentrat  
Nivolumab  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur Einmalanwendung.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Nivolumab BMS 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Nivolumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der gesamten Behandlungsdauer bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nivolumab BMS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nivolumab BMS beachten?
3. Wie ist Nivolumab BMS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nivolumab BMS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Nivolumab BMS und wofür wird es angewendet?

Nivolumab BMS ist ein Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (eine Form von Lungenkrebs) bei Erwachsenen. Es enthält den Wirkstoff Nivolumab, einen monoklonalen Antikörper. Es handelt sich um einen bestimmten Typ von Eiweiß, der darauf ausgelegt ist, eine spezielle Zielsubstanz im Körper zu erkennen und daran zu binden.

Nivolumab bindet an ein Zielprotein namens "Programmed-Death-1-Rezeptor" (PD-1), das die Aktivität von T-Zellen abschalten kann (T-Zellen sind ein Typ weißer Blutzellen, die zum Immunsystem, der natürlichen körpereigenen Abwehr, gehören). Durch seine Bindung an PD-1 blockiert Nivolumab die Wirkung dieses Proteins und verhindert damit das Abschalten Ihrer T-Zellen. Dadurch wird die Aktivität von T-Zellen gegen die Lungenkrebszellen gefördert.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nivolumab BMS beachten?

**Nivolumab BMS darf nicht eingenommen angewendet werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen Nivolumab oder einen der in Abschnitt 6 (Inhalt der Packung und weitere Informationen) genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. **Fragen Sie Ihren Arzt**, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Nivolumab BMS anwenden. Nivolumab BMS kann Folgendes hervorrufen:

- **Probleme mit der Lunge** wie Atembeschwerden oder Husten. Dies können Anzeichen für eine Lungenentzündung (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung) sein.
- **Durchfall** (wässrige, lockere oder weiche Stühle) oder Symptome einer **Darmentzündung** (Kolitis) wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl.

- **Leberentzündung (Hepatitis).** Anzeichen und Symptome einer Hepatitis können unter anderem anomale Leberfunktionstests, Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Gelbsucht), Schmerzen im rechten Bauchbereich oder Müdigkeit sein.
- **Entzündungen oder Probleme mit den Nieren.** Anzeichen und Symptome können unter anderem anomale Nierenfunktionstests oder ein erniedrigtes Urinvolumen sein.
- **Probleme der Hormondrüsen** (einschließlich der Hirnanhangdrüse, Schilddrüse und der Nebennieren), wodurch die Drüsenfunktion beeinträchtigt werden kann. Anzeichen und Symptome dafür, dass die Drüsen nicht richtig arbeiten, können unter anderem Erschöpfung (extreme Müdigkeit), Gewichtsveränderungen oder Kopfschmerzen und Sehstörungen sein.
- **Diabetes** (Symptome sind u.a. übermäßiger Durst, stark vermehrte Urinausscheidung, erhöhter Appetit bei Gewichtsverlust, Gefühl von Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Depressivität, Gereiztheit und allgemeines Unwohlsein) oder **diabetische Ketoazidose** (durch Diabetes entstandene Säure im Blut).
- **Hautentzündungen**, was Hautausschlag und Hautjucken zur Folge haben kann.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome haben oder diese sich verschlechtern. **Versuchen Sie nicht selbst, Ihre Symptome mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.** Ihr Arzt kann

- Ihnen andere **Arzneimittel geben**, um Komplikationen zu verhindern und die Symptome zu verringern,
- die nächste Dosis Nivolumab BMS auslassen
- oder die Behandlung mit Nivolumab BMS gänzlich abbrechen.

Bitte beachten Sie, dass diese Anzeichen und Symptome **manchmal verzögert** auftreten und sich Wochen oder Monate nach Ihrer letzten Infusion entwickeln können. Vor der Behandlung wird Ihr Arzt Ihren allgemeinen Gesundheitszustand untersuchen. Es werden auch während Ihrer Behandlung **Blutuntersuchungen** durchgeführt.

**Besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der Pflegekraft, bevor Sie Nivolumab BMS erhalten, wenn**

- Ihnen mitgeteilt wurde, dass sich bei Ihnen **Krebsmetastasen im Gehirn gebildet haben**
- Sie eine **Autoimmunkrankheit** haben (ein Zustand, bei dem der Körper seine eigenen Zellen angreift);
- in Ihrer Krankengeschichte **Lungenentzündung** vorkam;
- Sie **Arzneimittel** genommen haben, **die Ihr Immunsystem unterdrücken.**

### **Kinder und Jugendliche**

Nivolumab BMS sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

### **Anwendung von Nivolumab BMS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Bevor Sie Nivolumab BMS anwenden, informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die das Immunsystem unterdrücken, wie z.B. Corticosteroide, da diese Arzneimittel die Wirkung von Nivolumab BMS beeinflussen können. Wenn Sie einmal mit Nivolumab BMS behandelt werden, kann Ihnen Ihr Arzt jedoch Corticosteroide verschreiben, um etwaige Nebenwirkungen während der Behandlung zu mildern. Dies wird die Wirkung des Arzneimittels nicht beeinträchtigen.

**Informieren Sie Ihren Arzt** wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. **Nehmen Sie** während Ihrer Behandlung **keine anderen Arzneimittel ein**, ohne dies vorher mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie schwanger sind, glauben, dass Sie schwanger sein könnten, wenn Sie planen schwanger zu werden oder wenn Sie stillen.

**Verwenden Sie Nivolumab BMS nicht, wenn Sie schwanger sind**, außer Ihr Arzt hat dies ausdrücklich angeordnet. Die Auswirkungen von Nivolumab BMS während der Schwangerschaft sind nicht bekannt, aber es ist möglich, dass der Wirkstoff Nivolumab dem ungeborenen Baby schaden kann.



- Wenn Sie als Frau Kinder bekommen können, müssen Sie eine **wirksame Verhütungsmethode** anwenden, während Sie mit Nivolumab BMS behandelt werden und bis einschließlich mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Nivolumab BMS.
- Sollten Sie während der Behandlung mit Nivolumab BMS schwanger werden, **informieren Sie Ihren Arzt**.

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder ist nicht auszuschließen. **Fragen Sie Ihren Arzt**, ob Sie während oder nach der Behandlung mit Nivolumab BMS stillen können.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt; dennoch sollten Sie bei diesen Tätigkeiten vorsichtig sein, bis Sie sicher sind, dass Nivolumab Sie nicht beeinträchtigt.

#### **Nivolumab BMS enthält Natrium**

**Informieren Sie Ihren Arzt**, bevor Sie mit Nivolumab BMS behandelt werden, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen. Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Natrium pro ml Konzentrat.

Sie finden diese Information auch in der Patientenkarte, die Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt wurde. Es ist wichtig, dass Sie diese Patientenkarte bei sich aufbewahren und Ihrem Partner oder Pflegepersonal zeigen.

### **3. Wie ist Nivolumab BMS anzuwenden?**

#### **Wie viel Nivolumab BMS wird verabreicht?**

Die bei Ihnen anzuwendende Menge Nivolumab BMS wird anhand Ihres Körpergewichts berechnet. Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg Nivolumab pro Kilogramm Ihres Körpergewichts. Abhängig von Ihrer Dosis wird vor der Anwendung die geeignete Menge Nivolumab BMS mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder einer Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke verdünnt. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche Nivolumab BMS für die erforderliche Dosis benötigt.

#### **Wie wird Nivolumab BMS angewendet?**

Nivolumab BMS wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

Nivolumab BMS wird Ihnen alle 2 Wochen als Infusion (Tropf) in eine Vene (intravenös) über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Ihr Arzt wird Ihnen Nivolumab BMS so lange verabreichen, wie Sie davon profitieren, oder bis Sie die Behandlung nicht mehr vertragen.

#### **Wenn Sie eine Dosis Nivolumab BMS vergessen haben**

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Termine einhalten, an denen Ihnen Nivolumab BMS verabreicht wird. Falls Sie einen Termin versäumen, fragen Sie Ihren Arzt nach einem Termin für die nächste Dosis.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Nivolumab BMS abbrechen**

Bei einem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels aufhören. Brechen Sie deshalb die Behandlung mit Nivolumab BMS nicht ab, außer wenn Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Behandlung oder zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Ihr Arzt wird diese mit Ihnen besprechen und Ihnen die Risiken und den Nutzen Ihrer Behandlung erklären.

**Achten Sie auf maßgebliche Symptome einer Entzündung.** Nivolumab BMS wirkt auf Ihr Immunsystem und kann im Körper Entzündungen hervorrufen. Entzündungen können Ihren Körper ernsthaft schädigen. Einige Entzündungen können lebensbedrohlich sein und der Behandlung bedürfen oder das Absetzen von Nivolumab erfordern.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Nivolumab berichtet:

##### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)**

- Verminderter Appetit
- Übelkeit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl

##### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)**

- Unterfunktion der Schilddrüse, welche Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann
- Nervenentzündungen, die Taubheit, Schwäche, Kribbeln oder brennende Schmerzen in Armen und Beinen hervorrufen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Lungenentzündung (Pneumonitis), gekennzeichnet durch Husten und Atembeschwerden; Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Husten
- Durchfall (wässrige, lockere oder weiche Stühle), Mundgeschwüre und Fieberbläschen (Stomatitis), Erbrechen, Magenschmerzen, Verstopfung, trockener Mund
- Hautausschlag, Juckreiz
- Schmerzen in Muskeln, Knochen und Gelenken
- Fieber, Schwellungen (Ödeme)

##### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)**

- Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege
- Erkrankung, bei der Lymphknoten entzündet oder vergrößert sind (Kikuchi Lymphadenitis)
- Allergische Reaktion, Reaktionen bedingt durch die Anwendungsweise des Arzneimittels
- Beeinträchtigte Funktion der Nebennieren, Schilddrüsenentzündung
- Zustand, bei dem die Muskeln schwach werden und leicht ermüden (myasthenisches Syndrom), Nervenschädigungen in verschiedenen Körperteilen, was das Gefühl empfinden verringern oder Bewegungsabläufe beeinträchtigen kann
- Schneller Herzschlag
- Entzündung von Blutgefäßen
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Darmentzündung (Kolitis), Dünndarmgeschwür
- Nesselausschlag (juckender, knotiger Ausschlag)
- Muskelentzündung, die Schmerzen oder Steifheit verursacht
- Nierenerkrankung, Nierenversagen.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bekommen. Versuchen Sie nicht selbst, Ihre Symptome mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.

##### **Veränderungen von Untersuchungsbefunden**

Nivolumab BMS kann die Ergebnisse von Untersuchungen, die von Ihrem Arzt durchgeführt werden, verändern. Diese umfassen u.a.:

- Erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (transportieren Sauerstoff), weißer Blutkörperchen (wehren Infektionen ab) oder der Blutplättchen (unterstützen die Blutgerinnung).
- Anomale Leberfunktionstests (Erhöhung der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder alkalische Phosphatase im Blut, erhöhter Blutspiegel von Bilirubin)
- Anomale Nierenfunktionstests (erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut)

- Anomale Werte von Calcium, Kalium, Magnesium oder Natrium im Blut
- Erhöhung der Menge an Enzym, das Fette abbaut und der Menge an Enzym, das Stärke abbaut.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen**. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Nivolumab BMS aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Behältnis nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bitte bewahren Sie unverbrauchte Infusionslösung nicht zur erneuten Benutzung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Nivolumab BMS enthält**

- Der Wirkstoff ist Nivolumab.  
Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Nivolumab.  
Jede Durchstechflasche enthält entweder 40 mg (in 4 ml) oder 100 mg (in 10 ml) Nivolumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Nivolumab BMS enthält Natrium“), Mannitol (E421), Diethylentriaminpentaessigsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Nivolumab BMS aussieht und Inhalt der Packung**

Nivolumab BMS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.

Es ist in Packungen mit entweder 1 Durchstechflasche mit 4 ml oder 1 Durchstechflasche mit 10 ml erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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**

N.V. 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

**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**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

-----

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:****Zubereitung und Anwendung von Nivolumab BMS**

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Praxis durchgeführt werden.

**Berechnung der Dosis:**

Die **verordnete Dosis** für den Patienten wird in mg/kg angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche Nivolumab BMS-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die **Gesamtdosis Nivolumab** in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die verordnete Dosis in mg/kg.
- Das **Volumen des Nivolumab BMS-Konzentrats**, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des Nivolumab BMS-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

**Zubereitung der Infusion:**

**Achten Sie** bei der Zubereitung der Infusion **auf eine aseptische Durchführung**. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.

Nivolumab BMS kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- **ohne Verdünnung**, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze;  
oder
- **nach Verdünnung** bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. Um das Nivolumab BMS-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
  - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder

- Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

### SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das Nivolumab BMS-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. Nivolumab BMS-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge Nivolumab BMS-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

### SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

### Anwendung:

Die Nivolumab BMS-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die Nivolumab BMS-Infusion **intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten**.

Die Nivolumab BMS-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die Nivolumab BMS-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC-Behältern
- Polyolefin-Behältern
- Glasflaschen
- PVC-Infusionssets
- In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

### Aufbewahrung und Dauer der Haltbarkeit:

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

Nivolumab BMS muss **im Kühlschrank** (2°C bis 8°C) **gelagert** werden. Die Durchstechflaschen müssen in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nivolumab BMS darf nicht eingefroren werden.

Verwenden Sie Nivolumab BMS nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### Nivolumab BMS-Infusion

Die Nivolumab BMS-Infusion muss innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung abgeschlossen sein. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, kann sie unter Kühlung (2°C bis 8°C) und lichtgeschützt maximal 24 Stunden gelagert werden [sie darf maximal 4 von den 24 Stunden bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) und Raumbeleuchtung gelagert werden]. Die Lagerung unter anderen Bedingungen und über andere Zeiträume liegt in der Verantwortung des Anwenders.

**Entsorgung:**

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.